ÜBERPRÜFUNG DER CHOLEKINETISCHEN WIRKUNG VON CHELIDONIN UND CURCUMIN MIT DER HEPATOBILIÄREN FUNKTIONSSZINTIGRAPHIE

Tomas Beyer

Diss
München
1984

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik München-Innenstadt
Direktor: Prof.Dr.L.Schweiberer

ÜBERPRÜFUNG DER CHOLEKINETISCHEN WIRKUNG VON CHELIDONIN UND CURCUMIN MIT DER HEPATOBILIÄREN FUNKTIONSSZINTIGRAPHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tomas Beyer
aus München
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.W.Brückner
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.L.Schweiberer
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1984

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Grundlagen des Galleflusses	3
2.1.	Anatomische Grundlagen	3
2.2.	Physiologische Grundlagen	5
2.2.1.	Bildung, Speicherung und Konzentrierung der Galle	5
2.2.2.	Abfluß der Galle	6
2.2.3.	Rückresorption der Galle	7
3.	Pathophysiologie	8
4.	Nachweismethoden	10
4.1.	Allgemeine Methoden	10
4.1.1.	Röntgenologische Darstellung	10
4.1.2.	Ultraschall	12
4.1.3.	Laparoskopie	13
4.1.4.	Nuklearmedizin	13
4.2.	Spezielle Methoden zur Messung des Galleflusses	14
4.2.1.	Die einläufige Duodenalsonde	14
4.2.2.	Die dreiläufige Duodenalsonde	15
4.2.3.	Die Gallenblasenfistel	15
4.2.4.	Das T-Drain	15
5.	Methodik	16
5.1.	Geräte	16
5.2.	Pharmaka	17
5.2.1.	Radiopharmaka	17
5.2.2.	Gallenwirksame Medikamente	19
5.3.	Versuchstiere und Versuchsanordnung	22
5.4.	Prinzip der Untersuchung und Auswertung	25
6.	Ergebnisse	30
7.	Diskussion	47

		Seite
7.1.	Notwendigkeit einer exakten Messung des Verhaltens von gallenwirksamen Medikamenten	47
7.2.	Diskussion der bisher verwendeten Methoden zur Messung eines gesteigerten Galleflusses	48
7.3.	Diskussion der eigenen Methodik	51
7.3.1.	Pharmaka	51
7.3.2.	Wahl der Versuchstiere	53
7.3.3.	Beurteilung von Geräten, Meßtechnik und Methodik der Auswertung	55
7.4.	Diskussion der Ergebnisse	57
7.4.1.	Verhalten der Gallenblase sowie der ableitenden Gallenwege	57
7.4.2.	Vergleich der Ergebnisse mit Literaturangaben	60
7.4.3.	Einfluß der Dosis auf die Ergebnisse	62
7.4.4.	Vergleich des Wirkungseintritts der untersuchten Cholekinetika	63
7.4.5.	Therapeutische Aspekte	63
8.	Zusammenfassung	66
9.	Literaturverzeichnis	68
10.	Lebenslauf	75

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten haben die Erkrankungen des Verdauungskanals und seiner Anhangsorgane eine ständige Zunahme erfahren. Vor allem die zunehmende Verbesserung der Ernährung mit Neigung zu Übergewicht, aber auch die steigende Anzahl psycho-vegetativer Funktionsstörungen dürften die Ursache für die unter dem Oberbegriff Cholezystopathien zusammengefaßten Störungen an den extrahepatischen Gallenwegen sein. So ist es nicht verwunderlich, daß hier ein großes Arzneimittelangebot zur Verfügung steht, dessen Indikationsbereich von der entzündlichen bis zur tonischen Störung alles in Frage kommende erfassen soll. Da die Förderung der Galleproduktion als ein wesentlicher Faktor der Therapie der Leber- und Gallenleiden angesehen wird, wurden Substanzen mit galletreibender Wirksamkeit besonders herausgestellt (3,4,5,12,14,17,20, 24,35,45,49,53). Die pharmazeutische Industrie empfiehlt und produziert dabei Substanzen ohne adäquate Überprüfung der Wirkung. Angaben über Wirkung und Wirksamkeit stützen sich meistens auf Anamnesen, beobachtete klinische Verläufe unter entsprechender Behandlung, kaum aber auf objektiv faßbare Kriterien, so daß immer wieder gefordert wird, galletreibende Effekte zu objektivieren (9,10,25,42).

Es wurden die verschiedensten Modelle entwickelt, diese objektive Messung des Galleflusses zu erzielen. So wird mit Duodenalsonden versucht, die Galle im Duodenum aufzufangen und qualitativ zu messen (3,13,17,18,23,25,41,42, 50,55), wobei vielfältige störende Einflüsse nicht zu vermeiden sind.

Andere Autoren versuchen, den Gallefluß mittels Fisteln zu messen, die entweder an Tieren experimentell angelegt wurden (4,15,17,31,35,45,49), oder die in Form eines T-Drains nach Gallenwegsoperationen eingebracht wurden (9,

10,28). Auch diese Methode ist, vor allem auf Grund der geänderten Physiologie, mit vielen Fehlermöglichkeiten behaftet.

So ist es mit all diesen bisherigen Methoden sehr schwierig, zwischen Stimulation der Gallensekretion im Leberparenchym (Cholerese) und zwischen Motorikanregung (Cholekinese) zu unterscheiden. Daß diese Unterscheidung jedoch sehr wichtig ist, wird schon von KOHLSTAEDT (20) betont, der meint, daß es für die Praxis der Behandlung von Leber- und Gallenerkrankungen unumgänglich notwendig sei, cholekinetische von choleretischen Mitteln zu differenzieren.

Auch zeigte sich, daß mit den bisherigen Nachweismethoden cholekinetische Wirkungen als choleretische mißdeutet wurden (10,13,18).

Bei der hepatobiliären Funktionsszintigraphie wird ein mit Tc-99m-markiertes gallegängiges Pharmakon benutzt; dank der günstigen physikalischen Eigenschaften von Tc 99m kann die Verteilung des Radiopharmakons mit einer Gammakamera ohne Eingriff am Patienten beobachtet werden.

Ziel der Untersuchung war es, ein Modell zur nichtinvasiven semiquantitativen Messung der Cholekinese bei Katzen vorzustellen.

Anhand des Modells sollte die Wirksamkeit des Chelidonins* und des Curcumins* im Hinblick auf ihre cholekinetische Eigenschaft geprüft werden.

*Bestandteile des Aristochol^{R},
Steiner & Co., Deutsche Arzneimittelges. Berlin

2. Grundlagen des Galleflusses

2.1. Anatomische Grundlagen

Man unterscheidet das intra- und extrahepatische Gallengangssystem.

Das intrahepatische Gallengangssystem wird gebildet durch die am Rande der Leberzellen liegenden Gallenkanälchen, die an der Läppchengrenze in Ductuli münden. Diese intralobulären Ductuli heißen auch Cholangiolen und stehen mit den interlobulären Gallengängen in offener Verbindung. Die interlobulären Gallengänge münden zusammen zu immer größeren intrahepatischen Gallengängen und schließlich zum Ductus hepaticus dexter und sinister. Mit der Vereinigung der beiden Ductus hepatici an der Leberpforte zum Ductus hepaticus communis beginnt das System der extrahepatischen Gallenwege. Nach etwa 4 cm mündet der Ductus cysticus in den Ductus hepaticus communis, der ab dieser Stelle Ductus choledochus heißt. Der Ductus choledochus ist etwa 6 cm lang und 6 mm weit. Er verläuft in der Regel zunächst etwa 2 cm im Lig. hepatoduodenale, dann 2 cm mehr oder weniger vom Pankreaskopf umschlossen. Schließlich durchsetzt er konisch zulaufend die Wand der Pars descendens duodeni in spitzem Winkel, um mit einer Erweiterung als Ampulla Vateri auf der Papilla Vateri in das Duodenum einzumünden.

Dabei gibt es verschiedene Variationsmöglichkeiten des Zusammenschlusses mit dem Ductus pancreaticus. Ductus choledochus und Ductus pancreaticus können z.B. mit oder ohne gemeinsamen Ausführungsgang auf der Papilla Vateri münden, oder sie können völlig voneinander getrennt in das Duodenum münden.

Wie bereits erwähnt, mündet der Ductus cysticus spitzwinklig in den Ductus hepaticus communis. Am Ductus cysticus

hängt als Sack die in etwa birnenförmige Gallenblase. Sie bildet also mit dem Ductus cysticus einen blind endenden Anhang (27) des eigentlichen Gallenganges. Mit der Leber ist sie im Bereich ihrer oberen Wandung flächenhaft verwachsen. Man unterscheidet an der Gallenblase den Fundus, das Corpus und das ins Collum übergehende Infundibulum. Die Wand der Gallenblase ist nur wenige Millimeter dick, ihre Schleimhaut hat Falten, die in der Aufsicht netzartig zusammenhängen und taschenförmige Aussackungen bilden. Sie besitzt, ebenso wie die großen extrahepatischen Gallengänge, ein einschichtig hochprismatisches Epithel. Ihre Muskelfaserbündel sind nach Art eines Scherengitters angeordnet, das durch Faserzüge, die in verschiedenen Richtungen verlaufen, gebildet wird und das die Gallenblase zur aktiven Kontraktion befähigt. Drüsen findet man in der Gallenblase lediglich im Collumbereich, während Ductus cysticus, hepaticus und choledochus seromukoide Gallengangsdrüsen besitzen. Der Ductus cysticus weist Ringfalten auf, die Spiralklappen oder Heister'sche Klappen genannt werden. Inkonstant kommt es hier zur Ausbildung eines Sphinkters.

Die Wand des Ductus choledochus enthält längsgerichtete, glatte Muskelfasern, die innere Wandung ist glatt, lediglich im Bereich der Papilla Vateri ist sie etwas faltig. In diesem Bereich besitzt die Wand des Ductus choledochus sowie die Wand des Ductus pancreaticus eine muskuläre Verstärkung, die aus verschiedenen Teilen besteht. Die Gesamtheit dieser muskulären Partien wird als Sphincter Oddi bezeichnet.

2.2. Physiologische Grundlagen

2.2.1. Bildung, Speicherung und Konzentrierung der Galle

Unter Cholerese bezeichnet man im allgemeinen Sprachgebrauch die Anregung und Bildung von Galle.

Bestandteile der Galle sind die Gallensäuren, Lecithin, Cholesterin und Bilirubin. Diese Stoffe werden von der Leberzelle aus dem Blut über einen aktiven Transport aufgenommen, werden in der Zelle an Transporteiweiße gebunden, teilweise metabolisiert und zur kanalikulären Seite der Hepatozyten transportiert, dort werden sie erneut über einen aktiven Prozeß in die Gallencanaliculi sezerniert. Die einzelnen Schritte der Gallenbildung sind also:

1. Aufnahme in die Leberzelle
2. Transport und Metabolismus
3. Sekretion

Infolge ihres osmotischen Gradienten ziehen diese Gallensäuren und Gallenfarbstoffe Wasser nach sich, und zwar insgesamt in einer Menge von etwa 1000 ml/24^{h}.

Durch Sekretin, das vor allem bei Säureeinwirkung auf die Dünndarmmukosa freigesetzt wird, erfolgt lediglich eine Volumenzunahme der Gallenflüssigkeit. Somit kann während der Verdauungsphasen die ansonsten kontinuierliche Sekretion der Gallenflüssigkeit auf das Doppelte zunehmen.

Diese sogenannte Lebergalle fließt nun außerhalb der Verdauungsphase bei geschlossener Papilla Vateri nach dem Weg des kleinsten Widerstandes in die Gallenblase, in der sie konzentriert wird. Die Konzentrierung erfolgt über einen aktiven Natriumrücktransport, dem

Wasser durch den osmotischen Gradienten folgt. Somit werden insgesamt 90% des Wassergehaltes sowie hauptsächlich Natriumchlorid und Natriumbikarbonat rückresorbiert und es erfolgt ein prozentualer Anstieg der übrigen Gallenbestandteile, wie Gallensäuren, Lecithin, Cholesterin oder Bilirubin, wobei jedoch deren Verhältnis zueinander unverändert bleibt. Durch diesen Mechanismus ist die Gallenblase in der Lage, bei einem Fassungsvermögen von etwa 50 - 80 ml die in 12 Stunden sezernierte Lebergalle aufzunehmen.

2.2.2. Abfluß der Galle

Bei Kontakt der Duodenalschleimhaut mit den Nahrungsbestandteilen wird nun das Hormon Cholezystokinin-Pankreozymin ausgeschwemmt, das auf dem Blutweg die Gallenblase zur Kontraktion bringt, wobei es gleichzeitig zur Erschlaffung des Sphincter Oddi kommt.

Durch die Kontraktion der Gallenblase steigt der Druck im Choledochus auf 20 - 30 cm Wassersäule an. Da der Sphincter choledochus als Teil des Sphincter Oddi sich spätestens bei einem Druck von etwa 25 cm Wassersäule öffnet, folgt eine Ausscheidung der Galle in das Duodenum, die noch gefördert wird durch die bereits erwähnte zusätzliche Erschlaffung des Sphincter Oddi. Diese Phase des persistaltikartigen Abflusses der Galle nennt man Cholagogie, oder besser Cholekinese. Während einer Fastenperiode kann es infolge mangelnden Reizes zu einer unvollständigen Entleerung der Gallenblase kommen, wodurch die Viskosität der Galle ansteigt und eine Prädisposition zur Steinbildung gegeben ist.

Daneben erfolgt auch außerhalb der Verdauungsphasen bei bereits gefüllter Gallenblase ein kontinuierlicher Abfluß von neu gebildeter Lebergalle in das Duodenum, da der Sphincter-Oddi-Druck von 25 cm Wassersäule überwunden ist.

Gesteuert werden diese Entleerungsvorgänge über das humorale System, vornehmlich durch das bereits erwähnte Cholezystokinin und durch das die Lebersekretion erhöhende Sekretin.

In erster Linie untersteht der Gallenwegstonus den Einflüssen des Vagus, weniger denjenigen des Sympathikus. Der Vagusreiz stellt die Gallenblase, den Choledochussphinkter und das Duodenum bis zum Spasmus eng.

Cholinergika bzw. Vagomimetika stimulieren also die Motorik, die, wie bereits erwähnt, hauptsächlich ja durch den Speiseeintritt in das Duodenum und die dadurch folgende Cholezystokinin-Ausschüttung in Gang gesetzt wird. Auch Gewürze, Kaffee, Alkohol, psychische Reize und verschiedene Medikamente aktivieren diese sogenannte Cholekinese.

Eine scharfe Trennung zwischen der Cholekinese und der Cholerese ist praktisch nicht durchführbar, da beide Funktionen miteinander verwoben sind: Im allgemeinen geht eine verstärkte Cholerese eben auch mit einer angeregten Cholekinese einher (43).

2.2.3. Rückresorption der Galle

Ein überwiegender Teil der Gallensäuren bleibt durch den enterohepatischen Kreislauf mit Rückresorption der Gallensäuren im terminalen Ileum dem Körper erhalten.

3. Pathophysiologie

An erster Stelle seien die Anomalien der Gallenblase und Gallengänge genannt, von denen wegen ihrer Vielzahl nur einige wenige erwähnt werden, wie etwa die gedoppelte oder dreifache Gallenblase, die Agenesie der Gallenblase, Septenbildung innerhalb der Gallenblase oder die kongenitale biliäre Atresie. Eine ätiologisch unklare Erkrankung ist die Cholesteatose, die sogenannte Stippchengallenblase, bei der es zu mukösen oder submukösen Ablagerungen von Cholesterin kommt.

Die häufigste Erkrankung der Gallenblase, ja die häufigste gastroenterologische Erkrankung überhaupt, ist die Cholelithiasis. Für die Bildung von Steinen kommen die verschiedensten Faktoren in Frage, wie Entzündungen, Infektionen, Veränderungen in der Zusammensetzung der Galle und endokrine Einflüsse. Die Steine können nur einen Gallenbestandteil haben, wie etwa der reine Bilirubinstein, oder kombiniert aus Cholesterin, Bilirubin und Calcium bestehen.

Die häufigste Ursache der Gallensteinbildung ist die Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Gallensalze untereinander. Gallensalze und Phospholiquide bilden mit dem wasserlöslichen Cholesterin Mizellen, die in ihrem Zentrum Cholesterin in Lösung halten. Kommt es nun durch irgend einen Umstand zu einer Verminderung von Gallensalzen bzw. zu einer Vermehrung von Cholesterin, dann kann das Cholesterin präzipitieren, dabei genügt bereits eine Änderung des relativen Verhältnisses zueinander. Als häufigster Bildungsort von Gallensteinen erscheint die Gallenblase und weniger der Gallengang.

Natürlich gibt es noch viele andere Möglichkeiten der Gallensteinentstehung, die die Vielfalt der verschiedensten Steinzusammensetzung erklärt.

Prädisponiert für Gallensteinerkrankungen erscheinen Personen, die die berühmten vier "f" aufweisen, die für fat, female, forty und fertile stehen. Daneben gibt es angeborene Erkrankungen wie die Sichelzellanämie mit ihren Bilirubinsteinträgern, oder Erkrankungen des Ileums, wie die Ileitis regionalis, bei der es zu Störungen des enterohepatischen Kreislaufs mit damit verbundener Erniedrigung des Gallensäurepols mit konsekutiver Steinbildung kommen kann.

Gallensteine sind auch die häufigste Ursache für akute Entzündungen der Gallenblase, die primär meist nicht Folge von infektiösen Prozessen sind, sondern auf Grund der Wandschädigung durch rückgestaute Gallensäuren entstehen. Weitere entzündliche Erkrankungen finden wir in der chronischen Cholezystitis oder in der Cholangitis, die alle meist auf Grund von Abflußhindernissen durch Steine entstehen. Ursächlich verantwortlich können auch verschiedenste Arten meist bösartiger Tumore sein. Hierbei steht das Gallenblasenkarzinom mit einer Häufigkeit von 3 - 6 % aller malignen Erkrankungen des Körpers an der Spitze. Auffällig dabei ist eine Koinzidenz zwischen Cholelithiasis und Gallenblasenkarzinom in 60 - 90%.

Ein sehr häufiger Krankheitskomplex wird zusammengefaßt unter dem Begriff der Dyskinesien der Gallenblase, in deren Vordergrund die Entleerungsstörung der Gallenblase steht. Ihre klinischen Symptome unterscheiden sich nicht wesentlich von denen einer Cholelithiasis oder chronischen Cholezystitis. Das Volumen der Gallenblase kann dabei normal erhöht oder vermindert sein, die Tätigkeit der Gallenblase kann hypokinetisch, hyperkinetisch oder normal sein.

Als Ursachen kommen verschiedenste Störungen, angefangen von Mißbildungen, über organische Erkrankungen, bis hin zu nicht seltenen psychogen vegetativ bedingten Störungen.

So findet man in nanezu der Hälfte der Beschwerden, die eine Gallenwegserkrankung vermuten lassen, mit den zur Verfügung stehenden Methoden keine objektiven Veränderungen (16). Es dürfte in diesen Fällen meist das fein abgestimmte Zusammenspiel zwischen Gallenblase und Sphinkter gestört sein; die Beschwerden entstehen dann durch Drucksteigerung und Wandspannung.

Vagale Reize können sowohl auf die Gallenblase, als auch auf die Sphinkteren kontrahierend wirken und Druckerhöhungen mit dyskinetischen Symptomen hervorrufen. Damit zu erklären sind z.B. verstärktes Auftreten von Gallenkoliken, besonders nachts (bei erhöhtem Vagotonus), oder in Verbindung mit Migräne. Möglicherweise registriert auch eine gestörte Sensibilität normale Funktionsabläufe als unangenehm oder schmerzhaft (16).

4. Nachweismethoden

4.1. Allgemeine Methoden

An dieser Stelle werden zunächst die verschiedenen allgemeinen Methoden zur Darstellung der Gallenwege aufgezeigt.

4.1.1. Röntgenologische Darstellung

Hierbei gibt es sehr viele unterschiedliche Darstellungsmöglichkeiten:

-Die orale Cholezystographie

Hier erhält der Patient per os eine gallenpflichtige Substanz. Man kann nun versuchen, die Gallenblase bei Patienten mit normaler Leberfunktion darzustellen, was nicht immer gelingt.

- Die intravenöse Cholangio-Cholezystographie

  Diese wird zur besseren Darstellung der Gallenblase angewandt und ist indiziert, wenn bei oraler Kontrastmittelgabe die Gallenblase nicht dargestellt ist.

- Die Infusions-Cholangiographie

  Durch sie kann möglicherweise bei erhöhten Serum-Bilirubinwerten eine bessere Darstellung des Gallengangssystems erzielt werden.

Diese drei Methoden haben einen limitierenden Faktor: das ist der Serum-Bilirubinwert, der in der Leberzelle mit dem selben Transportmechanismus zu den Gallenkanälen gebracht wird, wie die Röntgenkontrastmittel. Dadurch verdrängen sich die beiden Substanzen kompetitiv vom Transportrezeptor, was bedeutet, daß bei hohen Bilirubinspiegeln im Serum (ab 5 mg%) die Aussagekraft der obigen Methoden sehr gering ist.

- Die transkutane, transhepatische Feinnadel-Cholangiographie

  Durch sie kann die vorgenannte diagnostische Lücke geschlossen werden. Bei dieser Methode wird ein Gallengang direkt durch die Leber anpunktiert und mit Kontrastmittel aufgefüllt. Voraussetzung hierfür sind ausreichende Blutgerinnungswerte.

- Die transjuguläre Cholangiographie

  Mittels der transjugulären Cholangiographie erhält man ebenfalls Zugang zu den Gallenwegen, wobei man über die V. jugularis durch die V. cava inferior in die Lebervenen gelangt und von dort aus in Richtung Leberhilus einen Gallengang anpunktiert. Bei dieser Methode kann meist zugleich eine Leberbiopsie vorgenommen werden.

Diese beiden Methoden bezeichnet man auch als antegrade Cholangiographie, die indiziert sind, wenn i.v.- oder Infusions-Cholangiographien oder andere Methoden nicht aussagekräftig genug sind. Sie sind mit einer im Vergleich zu anderen Methoden relativ hohen Komplikationsrate verbunden, obwohl mit dem Einsatz der Feinnadel gegenüber den früher benutzten starkkalibrigen Nadeln die Komplikationen stark zurückgegangen sind. Bei Patienten mit erweiterten Gallengängen besitzen diese Untersuchungen bei gegebener Indikation hohe Aussagekraft.

- Die endoskopische retrograde Cholangiographie

  ist angezeigt bei ungenügenden Informationen mit den üblichen röntgenologischen und sonographischen Möglichkeiten, besonders nach Cholecystektomie, vor allem in Verbindung mit der Pankreatikographie, bei ungeklärten Oberbauchbeschwerden, oder bei Verdacht auf Papillenstenose.

4.1.2. Ultraschall

Bei der Sonographie werden Organe und Körperweichteile kontrastmittelfrei abgebildet. An allen Grenzflächen zwischen Geweben mit unterschiedlichen akustischen Eigenschaften (Impedanz) wird Ultraschall ganz oder teilweise reflektiert. Besonders gut werden dabei die Grenzflächen zwischen Gewebe und Flüssigkeit dargestellt. Somit läßt sich das flüssigkeitsgefüllte Gallensystem besonders gut, auch bei hohen Bilirubinspiegeln, untersuchen. Sonographisch läßt sich also eine Cholestase sehr gut differenzieren in extrahepatische oder intrahepatische Cholestase (40).

4.1.3. Laparoskopie

Diese, zunächst bei bestimmten Fragestellungen von Lebererkrankungen indizierte Methode kommt gelegentlich auch bei Erkrankungen der ableitenden Gallenwege zum Einsatz. So kann sie bei Verdacht eines Karzinoms der Gallenblase oder des Ductus choledochus von Bedeutung sein. Zusätzlich ist über die Laparoskopie die direkte Punktion der Gallenblase mit Instillation von Gallenkontrastmitteln zur genaueren Abklärung der Abflußverhältnisse in den extrahepatischen Gallenwegen möglich.

4.1.4. Nuklearmedizin

Der Einsatz radioaktiv markierter Substanzen in der Leberdiagnostik reicht in die Jahre 1952 (DOBSON und JONES mit der Bestimmung der Leberdurchblutung mit 32-P-markiertem kolloidalen Chromphosphat) und 1955 (TAPLIN u.Mitarb. mit dynamischen Leber- und Gallenwegsstudien mittels 131-J-Bengalrosa) zurück. Seit etwa 10 Jahren setzte die Entwicklung neuer, strahlenbiologisch und strahlenphysikalisch günstiger Radiopharmaka, zusammen mit verbesserten nuklearmedizinisch anwendbaren Detektor- und Auswertungssystemen ein (19,29,37,52). Die jetzt mit 99m-Tc-markierten Substanzen besitzen den Vorteil einer niedrigeren Halbwertzeit (HWZ 6 Std.), sie sind reine Gammastrahler und haben eine Energie von etwa 140 keV.

Mit 99m-Tc-markierte Substanzen, zumeist IDA (= iminodiacetat) Derivate, werden nach intravenöser Injektion außerordentlich schnell durch die Leberzellen aus der Blutbahn aufgenommen. Die Ausscheidung aus den Leberzellen in die Gallenkapillaren erfolgt ohne wesentliche zeitliche Verzögerung. Bei ungestörten Abflußver-

hältnissen erscheint die Aktivität schon nach etwa 15 Minuten im Duodenum. Mit einer Szintillationskamera werden die vom Radiopharmakon ausstrahlenden Quanten über Compton- oder Photoeffekt in Licht umgewandelt. Die Lichtblitze werden in elektrische Signale umgewandelt und der nachfolgenden Elektronik zugeführt. Auf einem Oszilloskop werden die interessierenden anatomischen Strukturen dargestellt und es können bei der hepatobiliären Funktionsszintigraphie folgende Bewegungsvorgänge des Radiopharmakons dokumentiert werden:

- Die Verteilungsphase

  Sie beschreibt den Aktivitätstransport zur Leber und sie markiert das Stadium der Aktivitätsanreicherung im funktionellen Leberparenchym.

- Die Exkretionsphase

  Hier kann die Dynamik des Aktivitätsabflusses in die großen Gallenwege, Gallenblase und das Duodenum verfolgt werden.

4.2. Spezielle Methoden zur Messung des Galleflusses

Spezielle Methoden zur qualitativen und/oder quantitativen Messung des Galleflusses werden schon seit langem angewandt und zu verbessern versucht.

4.2.1. Die einläufige Duodenalsonde

Die einläufige Duodenalsonde, deren Technik EINHORN 1909 veröffentlichte, ist wohl die älteste und geläufigste Methode (28). Ihrer bedient man sich noch heute, wenn es z.B. darum geht, die Wirkung von gallenwirksamen Medikamenten zu überprüfen (13,17,18,23,25,50)

Den Patienten wird dazu eine einläufige Duodenalsonde an die Papilla Vateri gelegt und in verschiedenen Abständen mit und ohne Stimulierung durch Choleretika oder Cholekinetika Galle gesammelt.

4.2.2. Die dreiläufige Duodenalsonde

Nachteile dieser Technik, auf die später einzugehen ist, führten zur Einführung verschiedener abgewandelter Methoden der einläufigen Duodenalsonde, wie zu der von BARTELHEIMER (2) eingeführten dreiläufigen Doppelballonsonde. Mit ihr ist es möglich, einen etwa 8 cm langen Bereich des Duodenums gänzlich zu isolieren, indem ein Ballon unterhalb und einer oberhalb der Mündung des Ductus choledochus aufgeblasen wird. Somit kann weder ein Zufluß des Magensaftes von oben, noch ein Abfluß der Galle nach unten erfolgen.(3,41,42,55). Diese Duodenalsonden wurden an Menschen oder Tieren gelegt.

4.2.3. Die Gallenblasenfistel

Eine andere, häufig verwendete Methode ist die Messung des Galleflusses mittels einer Gallenblasenfistel. Zum Zwecke der Überprüfung verschiedener Medikamente wird hier die Gallenblase von Versuchstieren anpunktiert und die daraus gewonnene Gallenflüssigkeit gemessen und untersucht (15,17,31,35), teilweise wurden die Sonden auch operativ antegrad in den Ductus choledochus gelegt (4,45,49).

4.2.4. Das T-Drain

Eine Möglichkeit, den Gallefluß auch bei Menschen direkt aus dem Ductus choledochus zu messen, erhält

man bei Patienten nach Gallenblasenoperationen und Choledochusrevisionen, bei denen ein T-Drain eingelegt wurde. Verschiedene Autoren (9,10,28) sammelten auf diese Weise bei cholezystektomierten Patienten die Gallenflüssigkeit unter verschiedenen Bedingungen. MOLLOWITZ (28) führte die dabei gewonnenen Gallensäuren über eine transcholedochale Sonde in das Duodenum dem enterohepatischen Kreislauf wieder zu. Diese Methoden sind alle mit einer mehr oder weniger starken mechanischen Reizung der Gallenwege verbunden.

Unser Ziel war es, einige gallenwirksame Medikamente im Hinblick auf ihre cholekinetische Wirkung mit einer nichtinvasiven, die Gallenwege nicht traumatisierenden Methode zu erproben, die uns mit der oben beschriebenen hepatobiliären Funktionsszintigraphie zur Verfügung steht und die wir für unsere Zwecke mit einer speziellen Auswertungsmethode benutzen.

5. Methodik

5.1. Geräte

Zur Messung der Aktivitätsverteilung im Körper wurden verwendet:

- Dyna-II-Kamera (Picker-Röntgen GmbH)
- Kineszintigraphiesystem mit 64 X 64 - Matrix (deutsche Intertechnique GmbH)
- Bandspeicher und Multi-8-Kleinrechner (deutsche Intertechnique GmbH)
- x/y Plotter
- pin-hole Kollimator

  Der pin-hole Kollimator wurde anstelle des üblichen Parallelloch-Kollimators gewählt, da sich aus früheren Arbeiten (26) gezeigt hat, daß er durch seine lochkamaraartige Funktionsweise, je nach Wahl des Abstandes,

zum Untersuchungsfeld eine Vergrößerung der Abbildung bewirkt. Dies war wünschenswert auf Grund der relativ kleinen Fläche des untersuchten Objektes.

5.2. Pharmaka

5.2.1. Radiopharmakon

Tc-99m-DAIDA

Als Radiopharmakon verwendeten wir Tc-99m-markiertes DAIDA-Zn-2,5 diäthyl acetanilidoiminodiacetat, intravenös appliziert (Hepatobida Solco Nuclear, Basel). Die chemische Strukturformel lautet $C_{16}\ H_{22}\ N_2\ O_5$; Molekulargewicht = 322.

Die Verbindung DAIDA wird als steriles, pyrogenfreies lyophylisiertes Markierungspräparat für die unmittelbare Verwendung hergestellt. Die Markierung erfolgt durch Zugabe von steriler, pyrogenfreier 99m-Tc Pertechnatlösung in Form eines Chelatkomplexes. Sie erfolgt etwa eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn im Ultraschallbad, wobei mehr als 95% markiert werden.

Nach etwa 2 Stunden beginnt der allmähliche Zerfall in DAIDA und freies Tc-99m, das sofort oxydiert wird zu Tc-99m-O_2, Tc-99m-$O(OH)_2$, Tc-99m-$(OH)_4$.

Bioverteilung

DAIDA hat gegenüber anderen vergleichbaren Radiopharmazeutika die schnellste Blutklärung: weniger als 5% der verabreichten Radioaktivität wurde im Blutvolumen von Ratten 10 Minuten p.i. gefunden (48). Nach 3 Stunden beträgt die Aktivität bei Pavianen im Blut weniger als 1% (54).

DAIDA besitzt eine hohe Affinität zu den Hepatozyten und wird von der Leber wesentlich schneller aufgenommen als andere Radiopharmazeutika. Die Halbwertzeit beim Menschen im Blut beträgt 2-7 Minuten. Nach kurzer intrahepatischer Transitzeit wird Tc-99m-DAIDA in die Galle ausgeschieden, ohne in der Leber einem Metabolismus ausgesetzt zu sein. Die ausgezeichnete Darstellung des hepatobiliären Systems beruht darauf, daß Substanzen mit einem Molekulargewicht zwischen 300 und 1000 bevorzugt in die Galle ausgeschieden werden. Die räumlich voneinander getrennten, stark polaren Gruppen sowie die zyklische Struktur des Moleküls sind von wesentlichem Einfluß auf die biliäre Exkretion. Darüber hinaus verhindert eine Proteinbildung in der Blutbahn die frühzeitige glomeruläre Filtration und renale Ausscheidung bei normaler Leberfunktion (8).

Tc-99m-DAIDA wird auch noch bei erhöhtem Bilirubinspiegel von der Leber aufgenommen und in die Galle ausgeschieden. BIERSACK (6) fand, daß bis zu Bilirubinspiegeln von 15 mg% die Leber- und Gallendarstellung gelingt, wenngleich hierbei eine verzögerte Darstellung erfolgt und ein Persistieren eines erhöhten Körperuntergrundes sowie verstärkte kumulative renale Elimination von Tc-99m-DAIDA resultiert. Normalerweise erfolgt die Ausscheidung zu 95% über die

Leber und zu etwa 5% über die Niere. Ein enterohepatischer Kreislauf von Tc-99m-DAIDA konnte nicht nachgewiesen werden. Anreicherung von Tc-99m-DAIDA in anderen Organen als in der Leber und in den Nieren tritt nicht auf.

Strahlenbelastung beim Menschen		
Organ:	Dosis:	
	Gy/MBq	rad/m Ci
Gallenblase (Wand)	98,93	0,366
Dünndarm (Wand)	10,54	0,039
Leber	21,89	0,081
Gonaden weibl.	20,27	0,075
Gonaden männl.	2,16	0,008

Tab.1: Strahlendosis von Tc-99m-DAIDA am Menschen

Als akute intravenöse Toxizität an Ratten wurden 270 mg/kg KG bestimmt.

Für unsere Untersuchungen wurden Werte um 0,5 mg/kg KG verwendet (48).

5.2.2. Gallenwirksame Medikamente

Die Zahl der gallenwirksamen Stoffe und Präparate ist groß. Sie entstammen dem Tier- und Pflanzenreich und in neuerer Zeit auch der Retorte des Chemikers. Man findet für sie häufig verschiedene, nicht einheitliche Bezeichnungen, so daß hier zunächst die Begriffe geklärt werden sollen und eine einheitliche Bezeichnung gefunden werden soll.

Als "Choleretikum" bezeichnet man eine Substanz, die eine Neubildung von Lebergalle anregen soll.

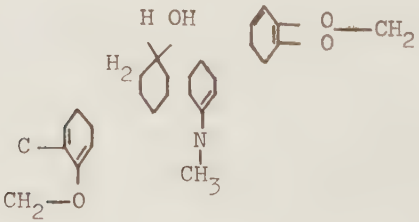
Als "Cholekinetikum" bezeichnet man eine Substanz, die eine Fortbewegung der Galle bewirken soll, die also die Gallenblase zur Entleerung bringen und den Tonus der Gallenwege beeinflussen soll.

Die Bezeichnung "Cholagogum" wird in der Literatur manchmal als Synonym für "Cholekinetikum", manchmal auch als Dachbegriff für "gallenwirksame Medikamente" gebraucht. In dieser Arbeit wird deshalb auf den Begriff "Cholagogum" ganz verzichtet. Die hauptsächlich interessierende Wirkung war in dieser Arbeit die "cholekinetische".

Zahlenmäßig an erster Stelle unter den gallenwirksamen Medikamenten stehen die oft seit Jahren verwendeten Substanzen pflanzlichen Ursprungs. Für unsere Arbeit verwendeten wir zwei solcher Extrakte, das Chelidonin und das Curcumin, beides Bestandteile des Aristochols^{R*}.

Chelidonin

Das Schöllkraut, Chelidonium majus, gehört zur Familie der Papaveraceae, deren Vertreter durch den Gehalt an stark wirkenden Alkaloiden wie Papaverin und Morphin gekennzeichnet sind. Das Chelidonin zählt zu den Leitalkaloiden dieser Gruppe und hat die Formel $C_{20}H_{19}NO_5$.



*Aristochol^{R}, Steiner & Co., Dt.Arzneimittelges. Berlin

Chelidoniumpräparate waren in früheren Zeiten ein beliebtes und verbreitetes Volksheilmittel zur Behandlung von Leberleiden, von Geschwüren und zur Beseitigung von Warzen. Heute enthält etwa die Hälfte aller als Gallenwegstherapeutika bezeichneten Kombinationspräparate in verschiedener Dosierung Extractum oder Herba chelidonii.

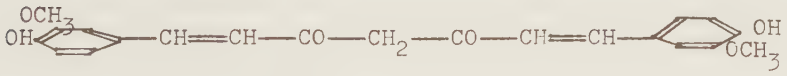
Curcumin

Seit Jahrhunderten wird in der Eingeborenenmedizin in Südostasien der Wurzelstock Rhizoma Curcumae bei Leber und Gallenerkrankungen verwendet. Die daraus entstehenden Pflanzen heißen Curcuma longa und Curcuma domestica (Temoelavac) (46).

KALK und NISSEN konnten bei dieser Curcuma longa eine choleretische sowie eine cholekinetische Wirkung feststellen (18). Später konnte man die wirksamen Bestandteile der Wurzel isolieren und fand

- wasserlösliche Bestandteile,
- gelben Farbstoff, und
- ätherisches Öl.

Der gelbe Farbstoff wird Curcumin bezeichnet und besitzt die Formel:



Auch Curcumapräparate gehen heute in unterschiedlicher Form und Dosierung in die meisten der Gallenwegstherapeutika mit ein. Bei oraler Gabe wird Curcumin etwa zu 60% absorbiert und über die Nieren im Verlauf von einigen Tagen in Form von Metaboliten wieder ausgeschieden (10).

5.3. Versuchstiere und Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten 6 Hauskatzen, die alle einem Auszuchtstamm aus dem Jahre 1978 entstammten.

Die Katzen wurden narkotisiert mittels einer Kombinationsanästhesie.

Als Narkotika wurden verwendet:

- Ketanest^{R} (ein Allgemeinanästhetikum) mit der Dosierung: 15 mg/kg KG i.m.
- Rompun^{R} (ein Analgetikum u. Muskelrelaxans) mit der Dosierung: 2 mg/kg KG i.m.

Bei Nachlassen der Narkosetiefe nach etwa einer Stunde wurde schrittweise nachdosiert, wobei das Verhältnis der Anästhetika zueinander gleich blieb. Um einer Gewöhnung der Versuchstiere an die Narkotika vorzubeugen, wurde darauf geachtet, jeweils mindestens zwei Wochen Zeitabstand zwischen zwei Versuchen mit derselben Katze verstreichen zu lassen. Die Katzen befanden sich während der Narkose in nüchternem Zustand, einerseits um einer Aspiration von Mageninhalt vorzubeugen und andererseits,um eine volle und damit gut darstellbare Gallenblase zu erhalten.

Lagerung der Tiere (Abb.1)

Zur optimalen Darstellung der interessierenden anatomischen Strukturen wurden die Katzen auf einem kleinen Tischchen auf den Bauch gelegt, die Vorder- und Hinterläufe wurden seitlich abgespreizt. Von dorsal her erfolgte die Messung der Aktivitätsverteilung des Radiopharmazeutikums. Der Abstand des "pin-hole" Kollimators vom Rücken der Katze betrug etwa 20 cm. Dadurch konnten

Gallenblase, Ductus choledochus, Dünndarm und Nieren deutlich voneinander abgegrenzt werden.

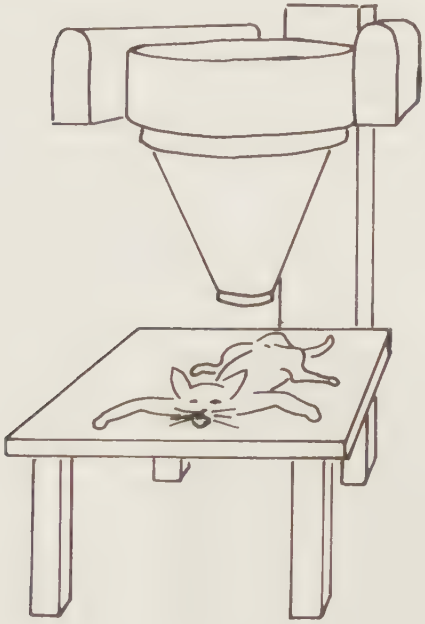


Abb.1: Gammakamera mit pin-hole Kollimator

Die Lagerung der Katze auf dem Bauch ermöglicht eine stabile Stellung des Tieres und läßt eine überlagerungsfreie Projektion von Gallenblase, Ductus choledochus, Duodenum und Nieren zu.

Durchführung der intravenösen Injektion

Nach der Lagerung der Katzen erfolgte die Freilegung der V. cubitalis mittels eines etwa 1 cm langen Querschnittes an der Beugeseite des Vorderarmes, sodann

wurde das mit etwa 300 µCi Tc-99m-markierte DAIDA intravenös injiziert und die Vene anschließend mittels einer durch einen Infusiomaten laufenden 0,9%igen Kochsalzlösung offengehalten. Nach 20 Minuten war die Gallenblase prall gefüllt dargestellt (Abb.2) und es wurde danach die jeweilige Menge Curcumin bzw. Chelidonin in den Schlauch intravenös appliziert. Das Verhalten der Gallenblase, des Ductus choledochus und des Duodenums wurde dann etwa 40 Minuten lang beobachtet und der Versuch sodann beendet. Die Hautschnitte wurden mittels eines Pflasterverbandes versorgt und heilten innerhalb von einigen Tagen ohne Komplikationen ab.

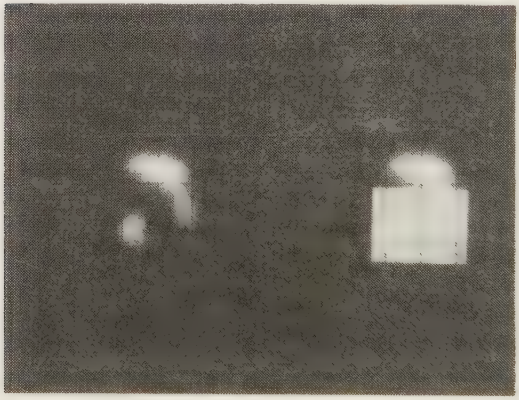


Abb.2: Foto der prall gefüllten Gallenblase

In der Mitte des Fotos die prall gefüllte Gallenblase; die Aufsicht erfolgte von dorsal.

Es ist noch schwach die Form der Leber zu erkennen, sowie links unten deutlich abgesetzt die linke Niere und rechts, mit dem Leberrand etwas verschmolzen, die rechte Niere.

5.4. Prinzip der Untersuchung und Auswertung

Sinn der Untersuchung war es, die cholekinetische Wirkung von Curcumin und Chelidonin getrennt und in steigender Dosierung zu untersuchen. Wir bedienten uns dabei der hepatobiliären Sequenzszintigraphie, weil es durch sie möglich war, qualitativ und semiquantitativ eine Steigerung des Galleflusses nachzuweisen.

Dazu wurden die während der Untersuchung über der Oberbauchregion mit der Gammakamera vom Typ Picker Dyna II gemessenen Impulse in Blöcken von 12 s auf Band gespeichert. Die Aktivitätsverteilung wurde auf einem Oszilloskop dargestellt. Mittels eines Lichtgriffels wurden nun die Gallenblase sowie die anatomisch darunter liegende Region, die den Ductus choledochus, das Duodenum und die Nieren beinhaltet, markiert (region-of-interest Technik-ROI).

Die in jeder ROI während des gesamten Untersuchungsverlaufs gemessene Aktivität wurde pro Zeiteinheit als Funktionskurve auf ein Millimeterpapier gezeichnet. Die Abszisse entspricht dabei dem Zeitverlauf, die Ordinate den Impulsraten. Der Aktivitätsanstieg nach Injektion eines gallenwirksamen Medikamentes diente als Maß für die Wirksamkeit des Medikaments. Da die Aktivitätskurve der ROI Choledochus/Darm in Form einer e-Funktion verläuft, konnte mit Hilfe der Anfangssteigung der Kurve, die mit Sicherheit e-funktional verläuft, die e-Funktion speziell für jede Kurve berechnet werden. Die Kurven wurden nun fiktiv als e-Funktion gezeichnet (Abb.3). Abweichungen von dieser fiktiven e-Funktion im Sinne von Aktivitätssteigerungen konnten, zeitliche Korrelierbarkeit mit der Injektion des zu prüfenden Medikaments vorausgesetzt, nur bedeuten, daß Gallenfluß aus der Gallenblase in die ROI Choledochus/Duodenum erfolgt war.

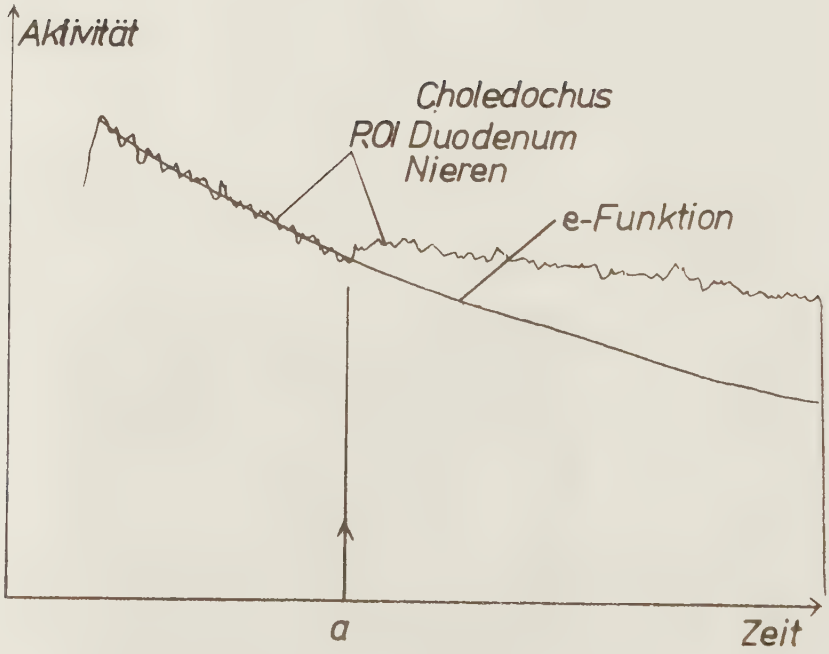


Abb.3: Aktivitätsverlauf der ROI Choledochus/Darm/Niere

Dargestellt ist der Aktivitätsverlauf der ROI Choledochus, Darm/Niere mit Injektion des Cholekinetikums zum Zeitpunkt -a-. Aus der Anfangssteigung der Kurve bis zum Zeitpunkt -a- wird die für diese Kurve zugehörige e-Funktion errechnet und sodann bis zum Versuchsende extrapoliert. Die mit der Cholekinetikum-Injektion zeitlich korrelierbare Abweichung der tatsächlichen Aktivitätskurve vom Verlauf der e-Funktion ist ein Maß für den in dieser Zeit erfolgten Gallemehrfluß.

Von jeder Katze wurde zudem ein Leerversuch (ohne Injektion eines Medikaments) unternommen, um diese theoretischen Überlegungen zu bestätigen (Abb.4). Eventuelle Abweichungen im späteren Verlauf der Kurve von der e-Funktion rühren von der Untergrundaktivität im Raum her und sind für die in die Messung eingehende Kurvenbeobachtung der ersten Stunde ohne Bedeutung.

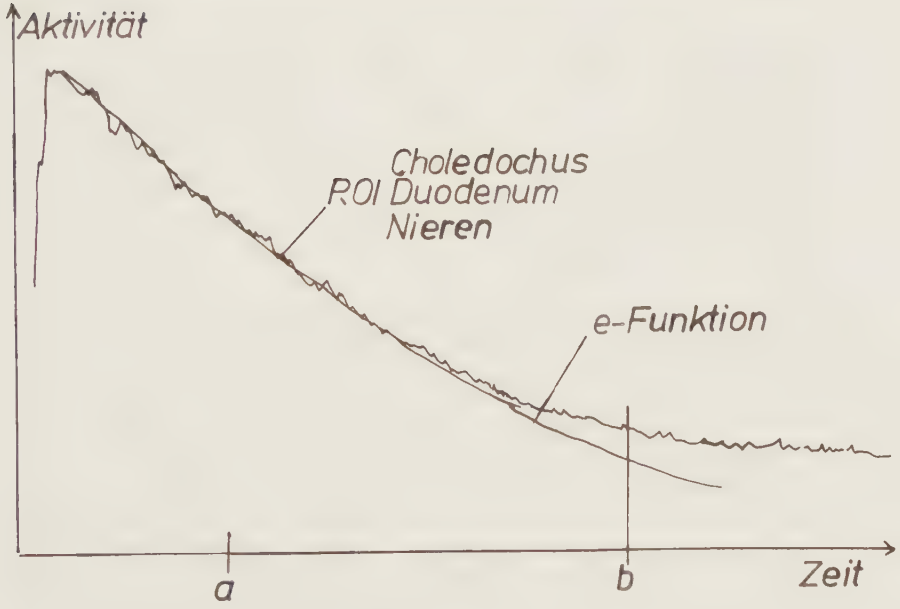


Abb.4: Aktivitätsverlauf der ROI Choledochus/Darm/Niere bei Katze Nr.II ohne Cholekinetikum-Injektion

Normalerweise erfolgte zum Zeitpunkt -a- die Injektion des Cholekinetikums mit Messung bis zum Zeitpunkt -b-.

Die Kurve verläuft e-funktional. Erst zum Schluß ergibt sich eine Abweichung der Kurve.

Da die Kurven verschiedene Anfangshöhen besaßen, bedingt durch Unterschiede in Meßgeometrie und biodisponibler Aktivität, wurden die Anfangshöhen aller Kurven auf 10 cm normiert. Sodann wurden alle fiktiven e-funktional verlaufenden Kurven sowie die tatsächlichen Kurvenverläufe auf diese gemeinsame Anfangshöhe übertragen (Abb.5).

Die Fläche zwischen tatsächlicher Kurve und fiktiver Kurve stellt, wie erwähnt, das Maß für die Wirksamkeit des Medikaments dar. Sie sollte zum einen in absoluten Zahlen (cm^2) angegeben werden, zum anderen in Prozentzahlen, bezogen auf die von der e-funktional verlaufenden Kurve eingeschlossene Fläche; diese Fläche wurde dabei gleich 100 gesetzt.

Die zu untersuchenden Medikamentenbestandteile Chelidonin und Curcumin wurden immer getrennt injiziert. Bei Chelidonin wurden die Dosierungen 5, 10 und 20 mg, bei Churcumin 5, 10, 20 und 40 mg gewählt. Es wurden insgesamt 6 Katzen verwendet, die einzelnen Katzen wurden abwechselnd mit Chelidonin oder Curcumin und immer in unterschiedlichen Dosierungen in Abständen von etwa 2-3 Wochen pro Katze untersucht. Diese Abstände waren notwendig einerseits, damit sich die Katzen von den doch belastenden Narkosen erholen konnten, andererseits, um einen Gewöhnungseffekt an die Medikamente auszuschließen.

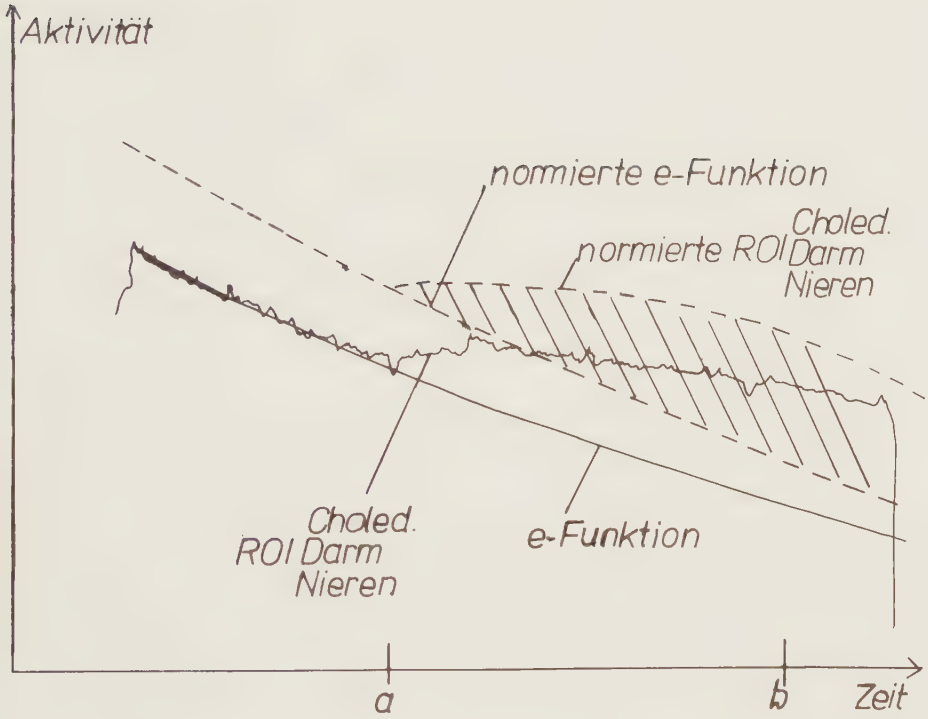


Abb.5: Beliebiger Kurvenverlauf der ROI Choledochus/Darm/Niere mit Injektion des Cholekinetikums zum Zeitpunkt -a-

Der e-funktionale Verlauf dieser Kurve wird auf eine Kurve mit Anfangshöhe 10 cm übertragen, ebenso wird der tatsächliche Kurvenverlauf auf diese Normkurve übertragen (gestrichelte Linie).

Die schraffierte Fläche ist gleichbedeutend mit dem erfolgten Gallemehrfluß. Gemessen wurde dieser Mehrfluß bis zum Zeitpunkt -b- (1/2 Std.).

6. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 51 Versuche mit den Medikamenten Chelidonin und Curcumin durchgeführt. Dabei kam es relativ häufig zu spontanen Entleerungen der Gallenblase bei den nüchternen Katzen vor Injektion des Medikaments, worauf diese Versuche immer abgebrochen wurden. Insgesamt beobachteten wir 15 Frühentleerungen, wobei besonders eine Katze mit 6 Entleerungen hervortrat. Sie wurde daraufhin aus dem Programm genommen und es wurde eine weitere Katze ausgewählt, die jedoch bei 7 Versuchen ebenfalls fünfmal frühzeitig entleerte und somit auch nicht gewertet wurde.

Nachstehend eine Tabelle mit sämtlichen durchgeführten Versuchen und den jeweiligen Frühentleerungen.

Katze Nr.:	Versuche insgesamt:	davon frühzeitige Entleerungen:	%
I	11	3	27,3
II	9	1	11,1
III	8	0	0
IV*	8	6	75,0
V	8	0	0
VI*	7	5	71,4
* aus dem Versuchsprogramm herausgenommen			

Tab.2: Versuche an 6 Katzen mit der jeweiligen Frühentleerung

Die Früh- oder Spontanentleerungen unterschieden sich im Kurvenverlauf sehr deutlich vom Kurvenverlauf einer eingetretenen Medikamentenwirkung, so daß hier keine Verwechslungsmöglichkeiten bestehen (Abb.6).

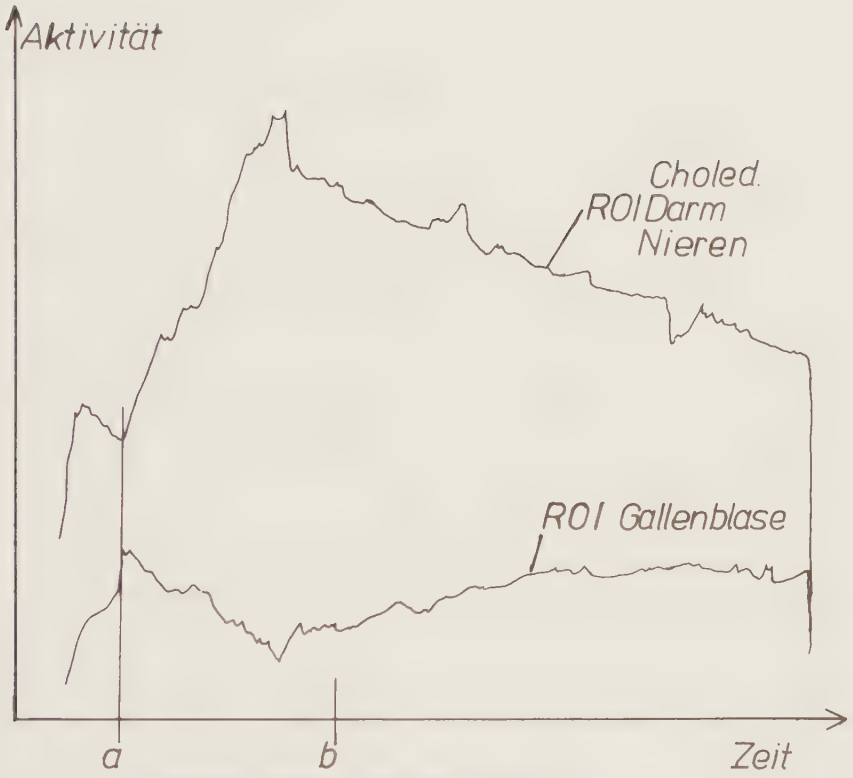


Abb.6: Spontanentleerung der Gallenblase

Kurz nach Versuchsbeginn kommt es zum Zeitpunkt -a- zu einer deutlichen Aktivitätszunahme der ROI Choledochus/Duodenum/Niere mit gleichzeitigem Abfall der ROI Gallenblase.

Zum Zeitpunkt -b- wäre normalerweise erst die Injektion des Cholekinetikums erfolgt.

Bei allen Versuchen erreichte man eine deutliche Aktivitätsanreicherung in der Gallenblase nach bereits etwa 5-10 Minuten. Die Leber war nach diesem Zeitpunkt nicht mehr sichtbar. Nach etwa 15 Minuten stellte sich die Gallenblase auf dem Oszilloskop als deutlich abgrenzbarer Punkt dar. Bezüglich der renalen Exkretion des verwendeten 99m Tc-DAIDA läßt sich feststellen, daß fast während der gesamten Untersuchungsdauer die Nieren deutlich dargestellt waren. Sowohl die Dauer der Darstellung des Nierenbeckens als auch die Häufigkeit der Spontanentleerungen nahmen im Laufe der Untersuchungsserie zu.

In Abb.7 ist ein typischer Kurvenverlauf zu sehen, der sich nach der Injektion eines Cholekinetikums ergab. Deutlich zu sehen ist die Aktivitätszunahme für die ROI Choledochus/Duodenum nach Injektion von - hier - 5 mg Chelidonin bei Katze Nr.III.

Ebenfalls zu sehen ist, daß die Aktivitätshöhe der Gallenblase nicht abnimmt. Dieser Umstand wird später noch zu besprechen sein.

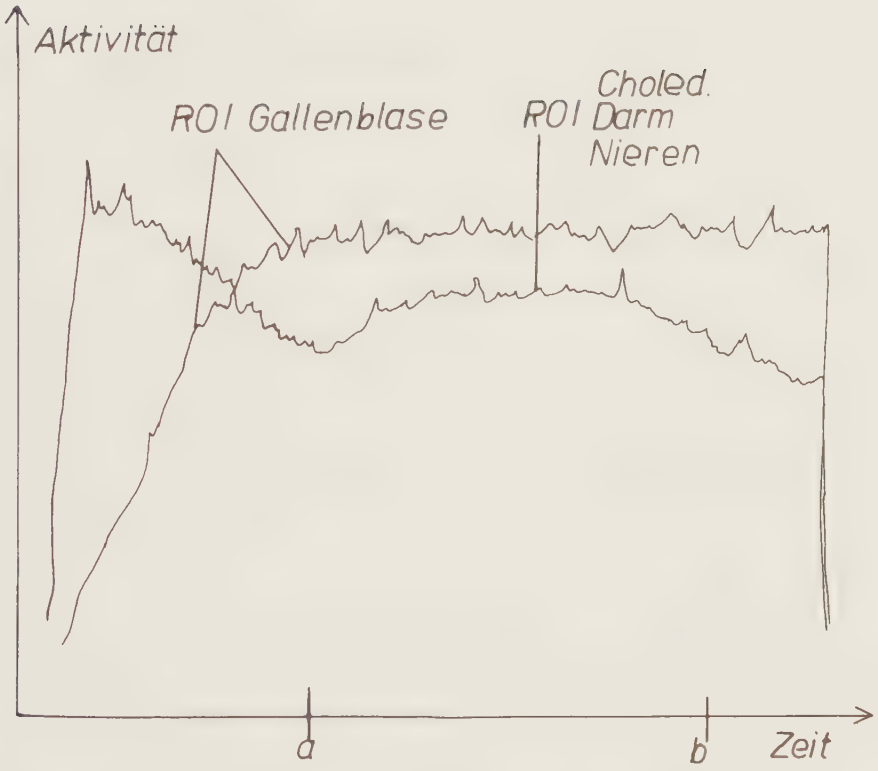


Abb.7: Typischer Kurvenverlauf nach Injektion von 5 mg Chelidonin zum Zeitpunkt -a-; zur Messung geht die Fläche bis Zeitpunkt -b- mit ein.

Deutlich zu sehen ist der Aktivitätsanstieg der ROI Choledochus/Duodenum/Niere kurz nach Injektion des Cholekinetikums. Die ROI Gallenblase erfährt keinen Aktivitätsabfall.

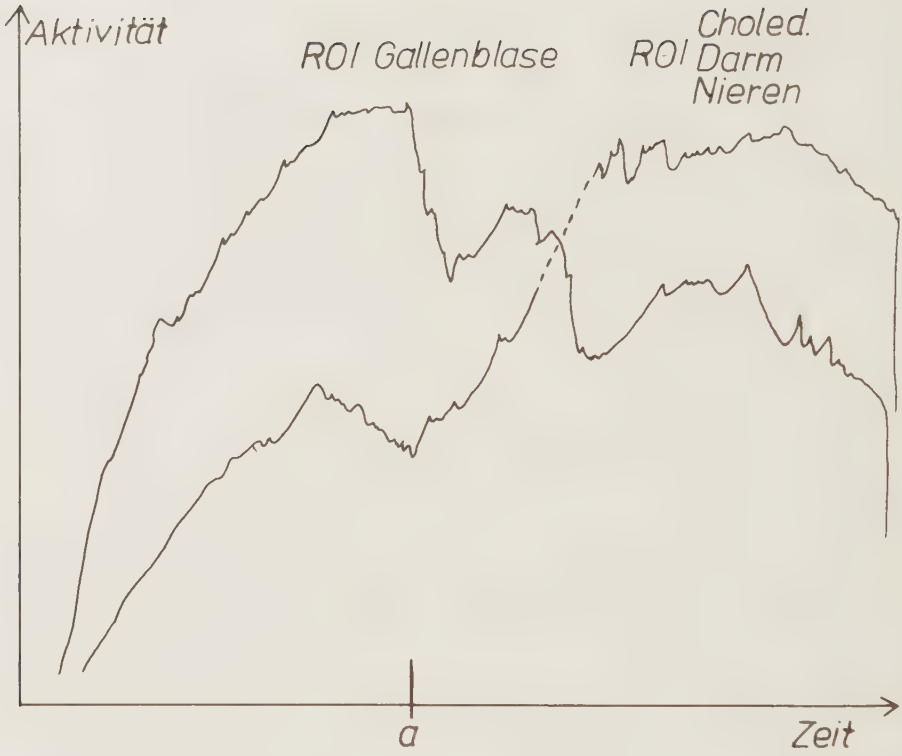


Abb.8: Kurvenverlauf nach Injektion eines starken Gallenkontraktionsmittels (Takus^{R}, Fa.Farmitalia), das als wirksamen Bestandteil das dem Cholezystokinin ähnliche Ceruletid besitzt

Dargestellt ist der Kurvenverlauf nach Injektion von 1 ml eines starken Cholekinetikums (Takus^{R}).
Kurz nach der Injektion zum Zeitpunkt -a- erfolgt ein starker Anstieg der ROI Choledochus/Duodenum/Niere mit gleichzeitigem Abfall der ROI Gallenblase.

Wir werteten nun die Katzen Nr. I, II, III und V aus. Wie bereits erwähnt, wurde zunächst als absolute Zahl die Fläche zwischen tatsächlicher Kurve und fiktiver e-Funktion in cm^2 gemessen. Da die als "Leerwerte" bezeichneten Versuche ohne Medikamenteninjektion gelegentlich geringe Abweichungen vom e-funktionalen Verlauf zeigten, wurden diese Abweichungen als Standardwerte von den gemessenen Flächen subtrahiert. In Tab.3 sind sämtliche so errechneten Werte für jede Katze aufgezeichnet.

Um diese Werte besser dazustellen, werden sie nun für jede Katze getrennt in eine Graphik aufgezeichnet, wobei auf der Abszisse die Dosis aufgeführt ist, während auf der Ordinate die damit erzielte Wirkung dargestellt wird. Zum Vergleich wurden sowohl die Ergebnisse für Curcumin als auch für Chelidonin aufgeführt (Abb.9,10, 11,12,13).

Wenn man nun die Durchschnittswerte der Wirkungen aller Katzen zusammen nimmt und die beiden zu untersuchenden Pharmaka Chelidonin und Curcumin vergleicht, ergibt sich das bereits vorher Erwähnte:

Die Chelidoninwirkung liegt immer etwas unter der Curcuminwirkung. Die hohe Curcumindosierung bringt eher einen Wirkungsverlust. Die höchsten Wirkungen werden bei geringer (5 mg) oder mittlerer Dosierung (20 mg) der Substanzen erzielt.

Diese Zahlen sind Angaben in cm^2 und sagen zwar etwas aus in bezug auf die Wirkungsunterschiede innerhalb der einzelnen Medikamente, sie haben jedoch keine Aussagekraft über die tatsächliche Wirkung eines Medikaments, verglichen mit der normal fließenden Galle. Deswegen

werden diese Zahlen nun prozentual gesetzt zu der Fläche, die die e-Funktionskurve mit der Abszisse einschließt, mit der Fläche also, die ohne Medikamenteneinwirkung praktisch den Normalzustand des Gelleflusses bei der nüchternen Katze darstellt. Diese Fläche wurde gleich 100 gesetzt. In Tab.4 sind die Prozentzahlen für jede Katze in jeder Dosierung sowie die Durchschnittswerte für jede Dosierung aufgeführt.

Es ergeben sich natürlich geringe Unterschiede gegenüber den absoluten cm^2-Zahlen, die dadurch bedingt sind, daß die Kurven unterschiedlich steil verlaufen und damit höhere oder flachere Kurven einschließen.

Abb. 14 verdeutlicht noch einmal, daß die Wirkung von Chelidonin jeweils leicht unter der von Curcumin liegt. Dosierungen mit 5 mg und 20 mg Curcumin sowie mit 5 mg und 20 mg Chelidonin sind am wirkungsvollsten. Eine Abhängigkeit der Wirkung bei steigender Dosierung ist nicht erkennbar.

Einzelergebnisse (Flächen in cm^2) für jede Katze in jeder Dosierung				
Curcumin (Leerwerte bereits subtrahiert)				
Dosis:	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Katze				
I	15,4	4,7	8,35	4,5
II	4,2	2,8	5,9	3,4
III	3,8	3,3	2,3	2,55
V	5,1	7,5	9,8	6,2
Durchschnitt	7,13	4,6	6,6	4,16
Chelidonin (Leerwerte bereits subtrahiert)				Leerwerte
Dosis	5 mg	10 mg	20 mg	0
Katze				
I	4,25	2,8	5,95	1,3
II	4,84	0,5	5,1	0,8
III	12,15	6,05	4,45	2,35
V	4,4	4,9	9,7	0
Durchschnitt	6,4	3,56	6,3	1,1

Tab.3: Einzelergebnisse (Flächen in cm^2) für jede Katze in jeder Dosierung

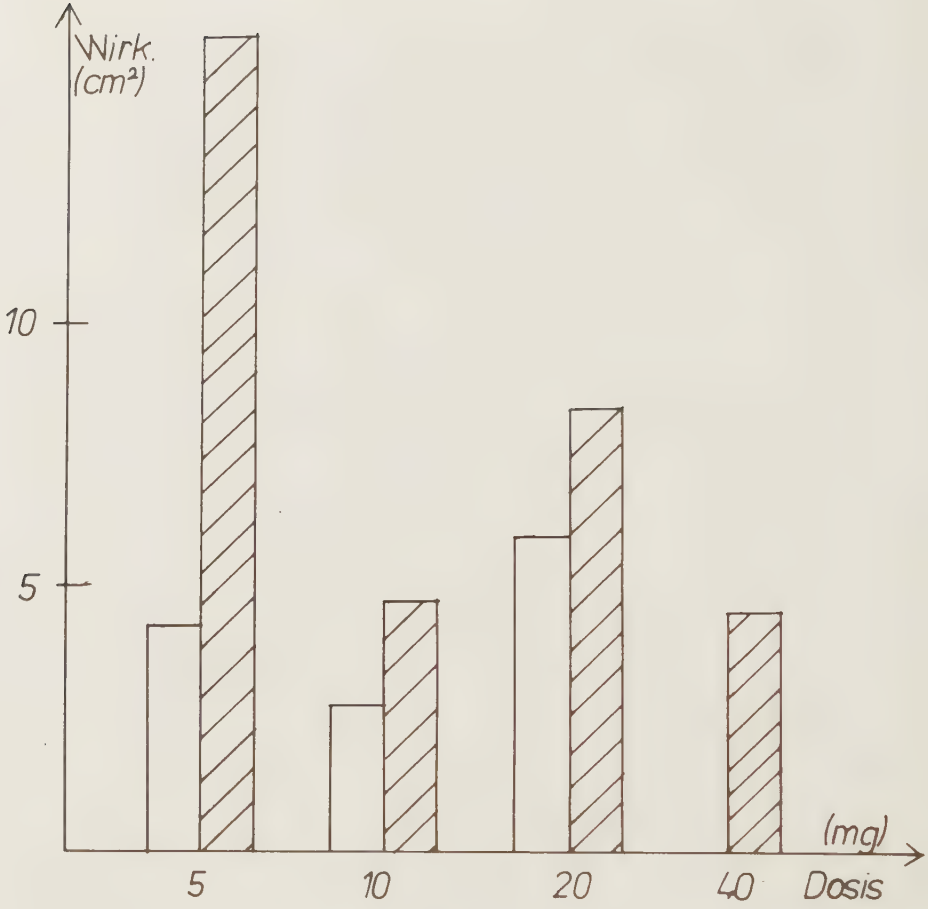


Abb.9: Katze I: Wirkungen des Curcumins (schraffierte Säulen) gegenüber dem Chelidonin

In den vergleichbaren Dosierungen führt die Curcumindosis jeweils zu einer stärkeren Wirkung. Die hohe Curcumindosis von 40 mg zieht eine geringere Wirkung nach sich als die niedrigeren Dosierungen.

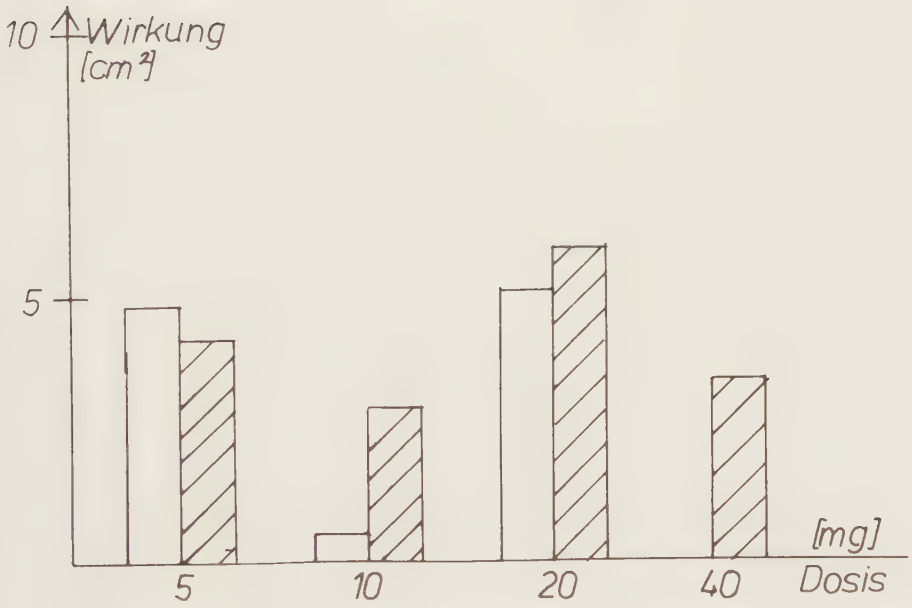


Abb.10: Katze II: Curcuminwirkungen (schraffierte Säulen) gegenüber den Chelidoninwirkungen

Auch hier liegen die Curcumineffekte meist höher als die Chelidonineffekte. Die hohe Curcumindosierung (40 mg) bringt auch bei Katze III keinen zusätzlichen Effekt.

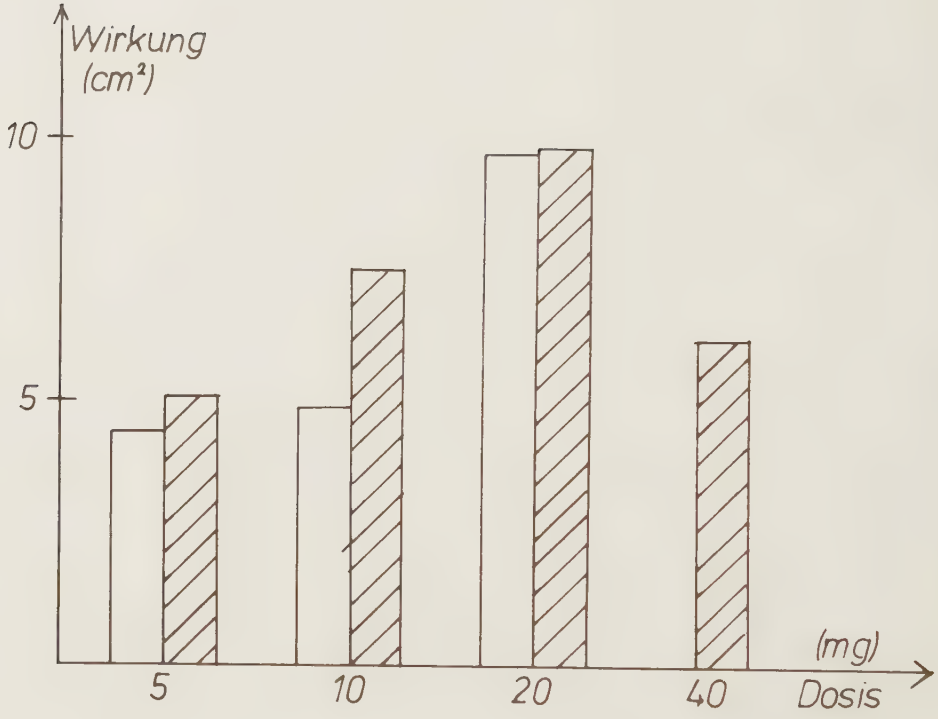


Abb.11: Katze V: Curcuminwirkung (schraffierte Säulen) gegenüber der Chelidoninwirkung

Wir finden bei dieser Katze im Prinzip gleiche Ergebnisse wie bei den bisherigen Katzen: Die Curcuminwirkung liegt immer etwa über der Chelidoninwirkung und die hohe Curcumindosis bringt keinen zusätzlichen Effekt.

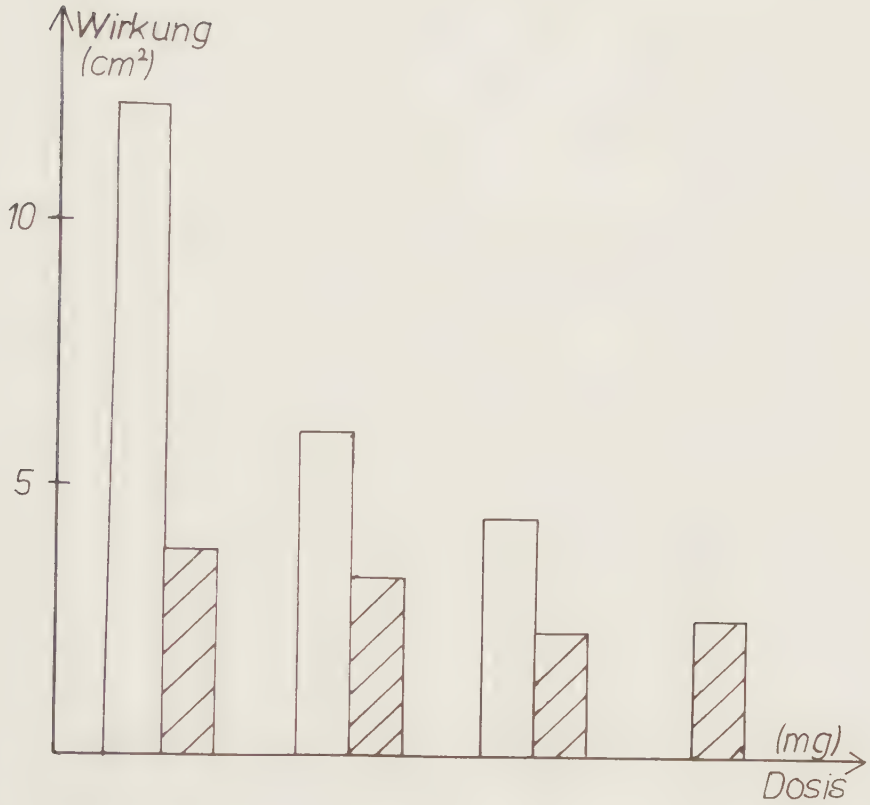


Abb.12: Katze III: Curcuminwirkung (schraffierte Säulen) gegenüber der Chelidoninwirkung:

Hier ist zu erkennen, daß Katze III eine Ausnahme ist. Die Chelidoninwirkung liegt hier immer über dem Curcumineffekt. Wie bei den anderen Katzen bringt auch bei Katze III die hohe Curcumindosis keinen zusätzlichen Effekt.

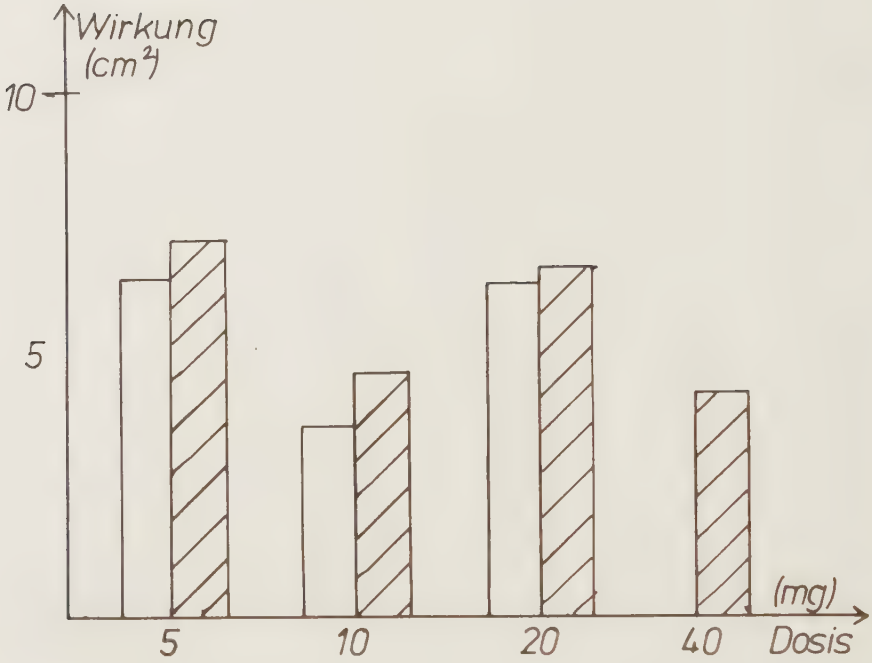


Abb.13: Wirkungen des Curcumins (schraffierte Säulen) gegenüber denen des Chelidonins für alle Katzen

Die durchschnittliche höhere Curcuminwirkung ist ebenso ersichtlich wie die Tatsache, daß die Curcumindosierung mit 40 mg eher einen Wirkungsverlust bringt.

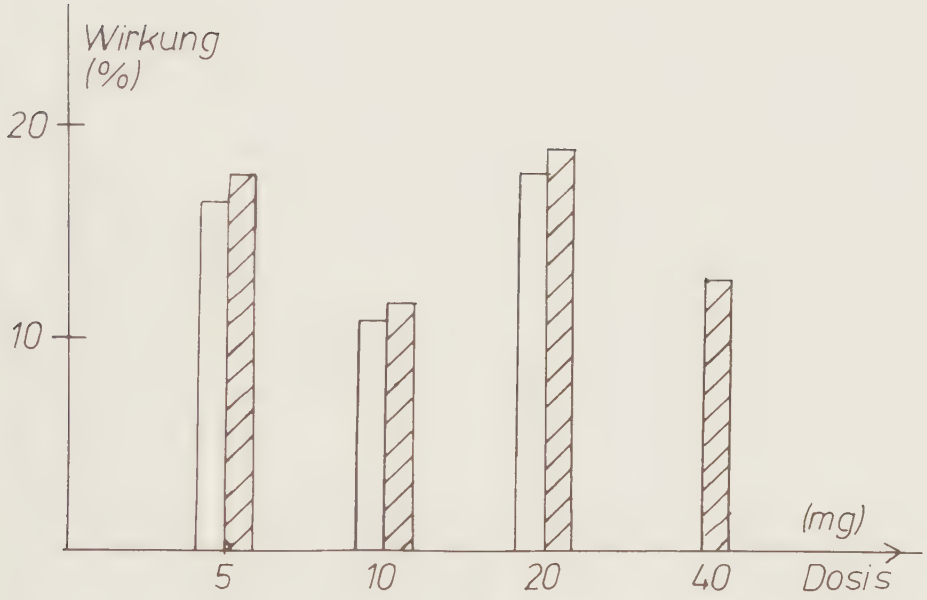


Abb.14: Gegenüberstellung der durchschnittlichen prozentualen Wirkungen bei allen Katzen mit den einzelnen Dosierungen für Curcumin und Chelidonin getrennt.

Die schraffierte Fläche stellt die Curcuminwirkung, die glatte Fläche die Chelidoninwirkung dar.

Für die Dosierung 5, 10 und 20 mg liegt die Curcuminwirkung prozentual leicht über der Chelidoninwirkung.

Prozentualer Gallenmehrfluß für jede Katze in jeder Dosierung							
	Curcumin				Chelidonin		
Dosis:	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	5 mg	10 mg	20 mg
Katze							
I	36,5	13,4	32,2	16,3	11,7	8,7	17,8
II	10,4	6,9	15,2	9,4	12,3	3,0	13,6
III	14,0	12,6	8,0	10,3	30,5	20,1	17,2
V	10,4	14,3	20,8	15,9	11,5	12,0	23,4
Durch-schnitt	17,8	11,8	19,1	13,0	16,5	11,0	18,0

Tab.4: Prozentualer Gallenmehrfluß für jede Katze in jeder Dosierung

Bisher noch nicht erwähnt wurde der zeitliche Eintritt der Wirkung von Curcumin und Chelidonin nach der Injektion. In Tab. 5 sind deshalb für jeden einzelnen Versuch diese Zeiten in Minuten aufgeführt.

Curcumin	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Katze Nr.				
I	7	2	3	2
II	11	3	2	3
III	1	0	3	4
V	2	3	5	2 1/2

Chelidonin	5 mg	10 mg	20 mg
Katze Nr.			
I	0	0	0
II	0	1/2	0
III	0	0	0
V	1	0	0

Tab.5: Eintritt der Wirkung von Curcumin und Chelidonin nach der Injektion

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, setzt die Chelidoninwirkung praktisch sofort ein, während die Curcuminwirkung in der Regel 3,5 Minuten nach der Injektion eintritt. Verdeutlicht wird dies auch in Abb. 15. Die Graphik veranschaulicht die durchschnittliche Dauer des Wirkungseintritts von Curcumin im Vergleich zu Chelidonin bei den vier Versuchstieren.

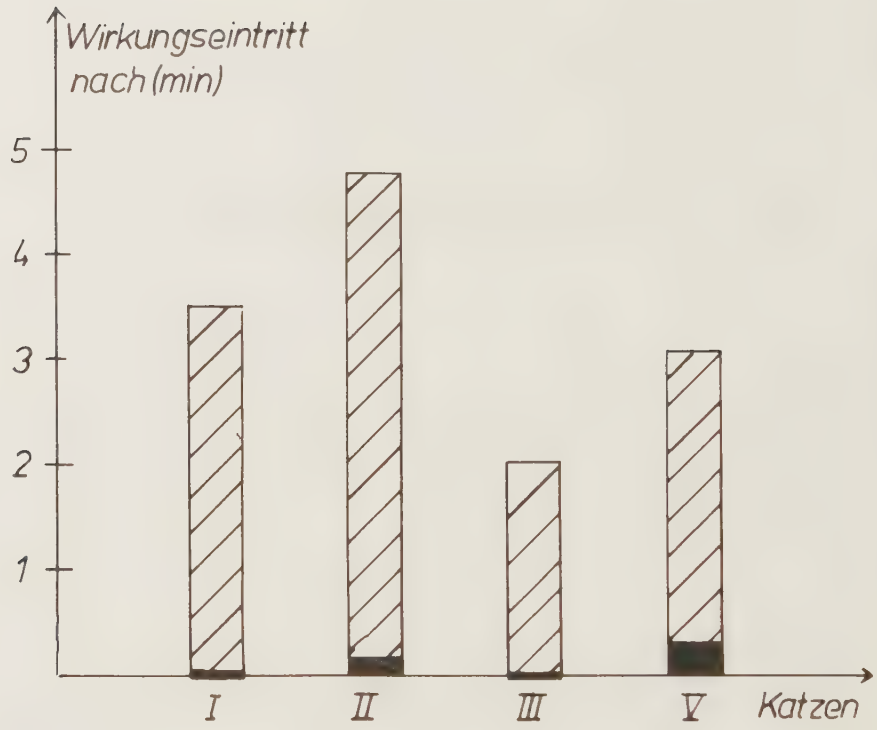


Abb. 15: Gegenüberstellung des durchschnittlichen Wirkungseintritts von Curcumin (schraffierte Säule) und Chelidonin (schwarzer Teil der Säule) bei den vier Versuchstieren

Deutlich ist der praktisch sofortige Wirkungsbeginn von Chelidonin, während die Wirkung von Curcumin mit einer Latenz von durchschnittlich 3,5 Minuten einsetzt.

7. Diskussion

7.1. Notwendigkeit einer exakten Messung des Verhaltens von gallenwirksamen Medikamenten

Gallenwirksame Medikamente sind seit langer Zeit in der Behandlung von Leber- und Gallenerkrankungen von Bedeutung. Eine Vielzahl solcher Medikamente wurde in unterschiedlichster Art und Weise an verschiedenen Tierspezies untersucht und es wurden oft differierende Ergebnisse gefunden. Dabei wurden oft Methoden angewandt, bei denen vielfältige störende Einflüsse nicht zu vermeiden sind und die im weiteren Verlauf noch zu diskutieren sind. Verschiedene Autoren (10,25,41,42) fordern deshalb objektive Methoden zur Messung eines gesteigerten Galleflusses. Nach MAIWALD (25) sind die Möglichkeiten der Klinik, einen gebesserten Gallefluß zu messen, aus methodischen Gründen auf wenige Verfahren begrenzt. Diese wenigen Verfahren werden von verschiedenen Autoren angewendet, wobei sie immer wieder auf die Nachteile der anderen sowie der eigenen Verfahren hinweisen. Zumeist wird versucht, eine gebesserte Cholerese nachzuweisen, wobei RITTER (41) zugibt, daß die Cholerese oft durch Kontraktionen der Gallenblase, also durch Cholekinese, vorgetäuscht wird. Dazu weisen die meisten der Gallenwegstherapeutika neben einer choleretischen auch eine cholekinetische Wirkung auf. Letzten Endes zieht auch ein reines Cholekinetikum eine galletreibende Wirkung nach sich, so daß RITTER (41) meint, daß man eine scharfe Klassifizierung bei den gebräuchlichen galletreibenden Medikamenten tunlichst vermeiden sollte, und nur vom Vorherrschen der einen oder anderen Funktion sprechen sollte. Diese Unsicherheit im Nachweis einer eindeutigen objektiven Wirkung führt schließlich dazu, den therapeutischen Effekt von gallenwegswirksamen Substanzen in Frage zu stellen (9,10,42).

Unser Ziel ist es, eine Methode vorzustellen, mit der ein exakter qualitativer und quantitativer Nachweis eines Cholekinetikums gelingt, eine Methode, die nicht invasiv, jederzeit reproduzierbar und auf verschiedenste Tierspezies bis hin zum Menschen anwendbar ist.

7.2. Diskussion der bisher verwendeten Methoden zur Messung eines gesteigerten Galleflusses.

Die bisher zur Verfügung stehenden Methoden wurden oben kurz beschrieben. Diesen Methoden haften jedoch große Mängel an, auf die nun eingegangen werden soll.

Bei der einläufigen Duodenalsonde nach EINHORN kommt es zum einen zu einer Reizung der Duodenalschleimhaut, zum anderen zum Sammeln eines Gemisches, das nur zum Teil aus Galle besteht, jedoch zu einem unkontrollierbaren Teil aus Pankreassekret, aus Magen- und aus Duodenalsaft. Saugt man gleichzeitig den Magensaft ab, so fällt zwar diese Komponente weg, dafür jedoch entsteht eine weitere Reizung der Schleimhaut; daraus resultiert eine Alteration des parasympathischen Nervensystems, was die Gallenblase zu Kontraktionen anregen kann (28). Einen weiteren Nachteil der Einhorn-Sonde beschreibt RITTER (41), der von einem möglichen Abfluß der Galle in untere Darmabschnitte und somit von einem sich der Analyse entziehenden Teil der Galle spricht. Er empfiehlt die Verwendung der Doppelballonsonde nach BARTELHEIMER (2), bei der weder Sekret nach unten ab, noch von oben zufließen könne. Dabei gibt er zu, daß hier natürlich das im Bereich des isolierten Darmstückes produzierte Duodenalsekret sowie das Pankreassekret in die Untersuchung mit eingeht. Auch kommt es häufig zu Schwierigkeiten bei der Einführung der Sonde. BAUMANN (3) beobachtete starke Peristaltikwellen bei jugendlichen Probanden, die zu einem Verschie-

ben der Ballone und zu einem Verlegen des Ausführungsganges an der Papilla Vateri führten. Spasmen im Bereich des Sphincter Oddi sind ebenso möglich wie Spontankontraktionen im Bereich der Gallenblase. BODE (9) meint, mit der Duodenalsondierung erhaltene Ergebnisse zur Wirkung bestimmter Substanzen auf Cholerese und Cholekinese seien mit größter Vorsicht zu genießen.

Eine Messung der Cholekinese ist mit dieser Methode ohnehin nicht zu erzielen. Es ist sogar so, daß bei einem gemessenen vermehrten Gallefluß nicht unterschieden werden kann, ob er durch Cholekinese oder Cholerese zustande gekommen ist. Dies führte in der Vergangenheit mehrfach zu falschen Folgerungen: So fand z.B. FRANQUELO (13) nach intraduodenaler Gabe von Curcumin das Gallevolumen deutlich vermehrt, was ihn zu der Folgerung veranlaßte, Curcumin als starkes Choleretikum zu bezeichnen. Später stellte sich in vielen Arbeiten, vor allem mit Gallenblasen- und Choledochusfisteln, heraus, daß die Curcuminwirkung eindeutig eine cholekinetische ist, worauf jedoch später noch einzugehen sein wird.

BODE (9) empfiehlt die Untersuchung bei operierten Patienten mit T-Drain im Choledochus, temporärer Blockade des distalen Choledochus und zwischenzeitlich erhaltenem enterohepatischen Kreislauf. Diese Methode wurde, leicht abgewandelt, bereits 1959 von MOLLOWITZ (28) beschrieben und oben erwähnt. Die Möglichkeit, verhältnismäßig exakt quantitativ zu arbeiten, ist natürlich bestechend. Doch handelt es sich hierbei ja um Patienten, die erst vor kurzem operiert worden sind. Geänderte postoperative physiologische Verhältnisse spielen eine Rolle. Bei Patienten mit T-Drain liegen zumeist irgendwelche intraoperative Schwierigkeiten vor, die dann zur Choledochusrevision führen. MAIWALD (23) fordert eine intakte Ober-

bauchinnervation beim Wirkungsnachweis von Gallenwegstherapeutika, die hier natürlich nicht gegeben ist. Weitere Nachteile sind der unberechenbare Einfluß von Medikamenten und Infusionen in der postoperativen Phase und die zumindest zeitweise Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren mit einer denkbaren Änderung des Choleresereizes. Einen wichtigen Hinweis geben EULENBURG und BODE (10), die selbst die Untersuchung mittels T-Drain empfehlen, jedoch bei anerkannten und oftmals geprüften Choleretika keine Steigerung des Galleflusses fanden. Diese Methode ist zudem natürlich nur bei einem relativ geringen kranken Patientenstamm anwendbar und vermag die Cholekinese ebenfalls nur in begrenztem Umfang zu messen.

Weit verbreitet ist die Testung von Gallenwegstherapeutika an Tieren, denen eine Gallenblasen- oder Choledochusfistel in irgendeiner Form angelegt wurde (17,22,31,45,49). Damit gelingt es natürlich, die Cholekinese von der Choleрese zu unterscheiden, jedoch gelten für diese Methode ebenfalls die bereits erwähnten Nachteile der gestörten Oberbauchinnervation. Außerdem sind sie neben der großen Invasivität mit einem deutlichen operativen Aufwand verbunden.

BODE und STROHMEYER (9) forderten kontrollierte klinische Prüfungen von Gallenwegstherapeutika hinsichtlich der Besserung von geklagten Beschwerden bei Patienten mit nachgewiesener Störung der Gallenblasenfunktion (ggf. auch nach Cholezystektomie). Solche klinischen Prüfungen wurden in Form von Feldstudien teilweise mit gutem Erfolg schon des öfteren durchgeführt (32,44). Bis ein Präparat jedoch zu solch einer großen aufwendigen Prüfung zugelassen wird, muß es sich in den Untersuchungen an Tieren als wirksam und ungefährlich erweisen.

Zusammenfassend sieht man also, daß neben den großen klinischen Feldstudien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten eigentlich nur zwei Methoden zur Messung des Galleflusses existieren, die in abgewandelter Form immer wieder angewendet werden und die, wie oben beschrieben wurde, doch mit erheblichen Mängeln behaftet sind.

Demgegenüber hat die eigene Methode den Vorteil, objektiv, nichtinvasiv und reproduzierbar die Wirkung eines Cholekinetikums nachzuweisen.

7.3. Diskussion der eigenen Methodik

7.3.1. Pharmaka

Radiopharmakon:

Das verwendete Radiopharmakon Tc-99m-Diäthyl-IDA vereinigt die Vorteile von Technetium mit den günstigen Eigenschaften der Substanz Diäthyl-IDA (DAIDA), So ist Technetium als reiner Gammastrahler mit der kurzen Halbwertzeit von 6 Stunden ein gebräuchliches und gut verfügbares Nuklid mit geringer Strahlenbelastung für den Patienten und liefert eine gute Bildqualität (38). Die Strahlenbelastung liegt deutlich unter der von bisher mit J-131 markierten gallegängigen Substanzen, wie Bengalrosa oder Bromsulphtalein (21). Tc-99m-DAIDA erreicht in der Gallenflüssigkeit höhere Konzentrationen und erscheint auch früher in der Gallenblase. Nach PELOT und BERK (56) gelingt damit insgesamt eine bessere Darstellung des hepatobiliären Systems als mit J-131 markierten Substanzen. Günstig für die Methodik, bei der es auf eine einmalige Ausscheidung durch die Leber in die Gallenblase mit anschließender Beobachtung der Gallenblase auf cholekinetischen Reiz ankommt, ist der

fehlende enterohepatische Kreislauf des Radiopharmakons (38). Die rasche Blutclearance kommt ebenfalls dem Untersuchungsablauf zugute (38). Von klinischer Bedeutung ist die Tatsache, daß allergische Reaktionen, sowohl lokal als auch systemisch, nicht beschrieben wurden (38). Sehr wichtig ist schließlich, daß nur minimale Mengen zur Verwendung gelangten und somit keine relevante, quantitative Beeinflussung der Galleproduktions- und Ausscheidungsverhältnisse erfolgte. Die beim Menschen mit gesunder Leber geringe heterotope Ausscheidung über die Nieren ist bei der Katze fraglich, da, wie bereits erwähnt, sich die Nieren nahezu während der gesamten Untersuchungsdauer deutlich darstellten. Diesen Befund machte auch MAYER (26) bei Katzen, während BIERSACK (7) bei Menschen lediglich in knapp 20% der Fälle eine über 5 Minuten p.i. hinausgehende Darstellung des Nierenbeckens beobachtete. BIERSACK (7) führte diese 20% auf eine unterschiedliche Eiweißbindung zurück und auch MAYER (26) glaubt, den Grund in einer komplexen Bindung des DAIDA in den Nieren zu sehen.

Cholekinetika

Da mit der Methode eventuelle rein choleretische Effekte der Gallenwegstherapeutika nicht gemessen werden können, wurden bewußt als Prüfsubstanz Medikamente gewählt, denen eine cholekinetische Wirkung zugebilligt wird.

Schon sehr früh erkannte man, daß die Wirkung des Chelidonins hauptsächlich eine cholekinetische ist. So fand z.B. URBAN (49), daß Chelidoniumpräparate bei Kaninchen mit Choledochusfistel nicht zu einer Steigerung der Gallensekretion führten. Auch WALTER (50) konnte keine Steigerung der Gallenproduktion in der Leber finden

und führt die von verschiedenen Autoren festgestellte Vermehrung des Gallenflusses im Duodenum (20,22,39,50) nach Chelidoniumextraktgabe auf einen spasmolytischen und tonolytischen Effekt an den Gallenwegen zurück: der Gallenblasenhals soll sich leicht öffnen, ebenso wie die muskulären Anteile der Papilla Vateri. Von KREITMAIR (22) wurde die spasmolytische Eigenschaft des Chelidonins auf die glatte Muskulatur von Darm, Bronchien, Herzkranzgefäße und Gallengänge experimentell nachgewiesen. Er schreibt ihm eine papaverinartige Wirkung zu.

Das Curcumin, der gelbe Farbstoff aus der Curcumawurzel, wird von NISSEN (30) als ein die Gallenblase kontrahierendes Mittel bezeichnet, während er die choleretische Wirkung dem ätherischen Öl und den wasserlöslichen Bestandteilen zuschreibt. Die cholekinetische Wirkung des Curcumins bestätigen viele andere Autoren (11,14, 20,24,45). ROBBERS (45) fand experimentell nach intravenöser Curcumingabe eine Zunahme der Gallenflüssigkeit im Ductus choledochus von Hunden, die er auf Kontraktionen der Gallenblase zurückführt.

Uns standen somit zwei Bestandteile zur Verfügung, die erwiesenermaßen eine cholekinetisch spasmolytische bzw. eine rein cholekinetisch kontrahierende Wirkung auf die ableitenden Gallenwege besitzen.

7.3.2. Wahl der Versuchstiere

Obwohl KREITMAIR (22) bei seinen Experimenten zur Wirksamkeit des Chelidonins bei verschiedenen Tieren unterschiedliche Ergebnisse fand und EULENBERG und BODE (10) meinten, daß Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Prüfung der Wirkung bestimmter Substanzen auf den

Gallefluß und die Zusammensetzung der Galle nicht unmittelbar auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können, verwendeten wir für unsere Versuche Katzen. Die Herkunft dieser Katzen aus einem Auszuchtstamm bedeutete, daß sie in den körperlichen Eigenschaften und im Verhalten der Gallenblase vergleichbarere Ergebnisse lieferten, als wahllos zusammengestellte Katzen. Die anatomischen Verhältnisse bei der Lagerung der Tiere in Bauchlage lassen eine getrennte Darstellung von Gallenblase, Ductus choledochus, Duodenum und Nieren zu. Es bestand somit nicht die Möglichkeit, daß eine die Gallenblase überlagernde Dünndarmschlinge zu einer Fehlinterpretation der Cholekinese führte.

Nach MAYER (26) ist die Aktivitätsspeicherung in der Gallenblase bei Katzen wesentlich ausgeprägter als bei Menschen, so daß hier die Cholekinese besser beobachtet werden konnte.

Die verlängerte Aktivitätsdarstellung in den Nieren wurde bereits erwähnt, spielt jedoch keine Rolle bei der Auswertung der Ergebnisse. Die Nieren sind zwar in der ROI "Gebiet unterhalb der Gallenblase" miteingeschlossen. Der Aktivitätsabfall aus den Nieren verläuft jedoch genauso exponentiell wie über der gesamten Bauchregion und bildet somit keinen störenden Einfluß.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Katze als Versuchstier keine entscheidend vom Menschen abweichenden Bedingungen aufweist, die einen Vergleich als nicht sinnvoll erscheinen ließen. Ein Nachteil des Tierversuchs liegt in der Notwendigkeit, die Katzen zu narkotisieren. Obwohl die Narkose nach einem standardisierten Muster durchgeführt wurde, ist keine genaue Aussage über die jeweilige Narkosetiefe möglich.

Die Auswirkung der dazu verwendeten Pharmaka auf das Kontraktionsverhalten der Gallenblase und der ableitenden Gallenwege muß daher unberücksichtigt bleiben.

7.3.3. Beurteilung von Geräten, Meßtechnik und Methodik der Auswertung

Die Verwendung eines pin-hole Kollimators hat gegenüber dem Parallelloch-Kollimator den entscheidenden Vorteil des hohen Auflösungsvermögens. Dies ist wichtig, um die doch kleine Gallenblase genau von den darunter und daneben liegenden Strukturen differenzieren zu können. Durch die Wahl des geeigneten Abstandes vom Objekt besteht die Möglichkeit, die Empfindlichkeit zu steigern und die Impulsraten ausschließlich im interessierenden Gebiet der Gallenblase sowie Choledochus, Darm und Nieren zu zählen. Dieser Vergrößerungseffekt steigert die Genauigkeit der quantitativen Aussagen gegenüber der des Parallelloch-Kollimators. Die Verzerrung der Abbildung, die am Rand des Beobachtungsfeldes entsteht, ist ohne Bedeutung, da die interessierenden Strukturen zentral gelegen sind.

Die Tatsache, daß nur ein gebräuchliches Isotop verwendet wird, spricht für die einfache klinische Anwendbarkeit. Der unbestreitbare Vorteil der Methode liegt in der nichtinvasiven Meßtechnik, welche die physiologischen Gegebenheiten am wenigsten beeinträchtigt. Es erfolgt keine Reizung von Magen- oder Duodenalschleimhäuten mit daraus folgender Alteration der Oberbauchinnervation. Die Strahlenbelastung ist, wie oben beschrieben, gering und eine Anwendung am Menschen ist jederzeit möglich; sie hätte sogar noch den Vorteil eines Verzichtes auf Narkose.

Die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie bietet durch ihr hohes zeitliches Auflösungsvermögen eine lückenlose Information über die Gallenwegskinetik. Die Sequenz von fünf Bildern pro Minute läßt eine quantitative Auswertung zu. Es kann eine klare Aussage getroffen werden, ob die Injektion eines Cholekinetikums zu einer Entleerung der Gallenblase und zu einem vermehrten Gallefluß führt oder nicht. Bei der Auswertung wurde mit der ROI-Technik nur die Gallenblase markiert sowie die anatomisch darunter liegende Region, zu der der Ductus choledochus, das Duodenum und die Nieren gehören. Wie aus SOLCO NUCLEAR (48) bekannt ist, erfolgt die Darstellung der Gallenblase früher und mit höherer Aktivität während der Nahrungskarenz. O'BRIEN et al. (31) fanden heraus, daß bei Pavianen in nüchternem Zustand keine Gallenblasenentleerung erfolgt und schlossen daraus, daß lediglich eine geringe Menge von Gallenfluß an der Gallenblase vorbei direkt ins Duodenum strömt. Auch BAKER und MARION (1) beschrieben bei nüchternen Patienten intensive Gallenblasenspeicherung nach 20 Minuten und keine Kontrastmittelerscheinung im Duodenum. Normalerweise erscheint Radioaktivität im Duodenum schon nach 15 Minuten bei nicht nüchternen Patienten. Daraus muß gefolgt werden, daß jeder Anstieg der Zeitaktivitätskurve in der Region unterhalb der Gallenblase nach Injektion eines Cholekinetikums nur durch eine cholekinetische Wirkung an den ableitenden Gallenwegen oder an der Gallenblase erfolgt sein konnte. Voraussetzung war natürlich die zeitliche Korrelierbarkeit. Der vermehrte Gallefluß ist somit eindeutig und objektiv qualitativ meßbar. Die Benennung der Wirkung erfolgt in cm^2 und ist daher nur im Vergleich mit anderen Cholekinetika aussagekräftig. Bedeutsamer ist die Angabe der Wirkung in Prozenten. Es kann damit eine Zunahme des Galleflusses um eine bestimmte Prozentzahl vom Gallefluß ohne Einwirkung eines Cholekinetikums angegeben werden.

7.4. Diskussion der Ergebnisse

7.4.1. Verhalten der Gallenblase sowie der ableitenden Gallenwege

Die Funktionskurve der Region der Gallenblase verläuft bei einem Großteil der Untersuchungen in typischer Weise, beginnend mit raschem Anstieg als Folge der Leberclearance des Radiopharmazeutikums. Die ROI des Gebietes Choledochus/Duodenum/Nieren nimmt nach kurzem Anstieg den beschriebenen e-funktionalen Verlauf des Verfalls der Aktivität, da in dieses Gebiet nach der Blutclearance keine weitere Aktivität mehr zufließt. Wir sahen bei den nüchternen Katzen keinen Aktivitätsfluß aus der Gallenblase in den Ductus choledochus vor Injektion eines Cholekinetikums; der größte Teil des Radiopharmakons sammelte sich zunächst in der Gallenblase. Diese Beobachtung bei Katzen machte auch MAYER (26), während BIERSACK (7) bei Menschen die Annahme äußert, daß die ausschließliche Füllung der Gallenblase ohne gleichzeitige biliäre Exkretion in den Darm einen vergleichsweise seltenen Zustand der Gallensekretion darstellt.

Wie bei der Schilderung der Ergebnisse erwähnt wurde, kam es relativ häufig zu Früh- oder Spontanentleerungen der Gallenblase, die jedoch hauptsächlich nur zwei Katzen betrafen. Diese Beobachtungen machten auch andere Autoren (26,38). Als Erklärung dafür mag eine Definition von REICHELT (36) dienen, der bei Menschen einen "Galleausscheidungstyp" und einen "Gallespeichertyp" unterscheidet. Beim "Galleausscheidungstyp" kommt es zu einer zwar kontinuierlichen Auffüllung der Gallenblase mit jedoch gleichzeitiger ständiger Exkretion in das Intestinum. Beim "Gallespeichertyp" kommt es zu einer Akkumulation der Testaktivität in der Gallenblase.

Dabei ist jedoch auch interessant, daß mit steigender Anzahl der Untersuchungen einer Katze diese immer häufiger spontan entleerte und dabei auch erbrach. Dieser Umstand führte dazu, daß nicht weitere Versuche mit z.B. Kombination der Medikamente durchgeführt wurden. Es sollte ja vor allem die Methode zur Erkennung der Cholekinese geprüft werden.

Mit steigender Anzahl der Versuche kam es auch häufiger zu verlängerter Darstellung des Nierenbeckens im Oszilloskop, was den Schluß zuläßt, daß die vielen Narkosen einen Parenchymschaden der Leber verursachen, woraufhin ein höherer Anteil des Radiopharmakons renal eliminiert wird.

Insgesamt gesehen, sehen wir eine eindeutige Wirkung der geprüften Cholekinetika. Dabei beträgt der gemessene Aktivitätsmehrfluß zwar im Schnitt nur 10% bis 20%, doch läßt die zeitliche Übereinstimmung des Anstiegs mit der Injektion des Medikamentes eindeutig den Bezug auf das Medikament zu. Nach Injektion des Cholekinetikums kam es sofort zu einem kurzen, aber deutlichen Aktivitätsanstieg der Kurve Choledochus/Darm, die dann meist wieder einen annähernd e-funktionalen Verlauf mit etwas erhöhter Aktivität einnahm. Eventuelle weitere Entleerungen der Gallenblase konnten meist nicht beobachtet werden, da die Untersuchungszeit post injectionem auf eine halbe Stunde begrenzt war.

Dies war notwendig, weil aufgrund des Schichtungsphänomens der Aktivität in der Gallenblase sich das Radiopharmazeutikum nicht homogen mit deren Inhalt mischt, sondern während des Ausscheidungsvorganges an ihrem Ein- und zugleich Ausgang kumuliert. Dadurch wird der Beginn des Galleeffluxes von relativ starkem Aktivi-

tätsfluß begleitet, der jedoch, wie beobachtet, bald schwächer wird, bis zuletzt möglicherweise nur noch unmarkierte, mit der Gammakamera nicht mehr nachweisbare Galle die Gallenblase verläßt. Somit wurde nur der Soforteffekt der Cholekinetika in der ersten halben Stunde gemessen.

Die Kontraktionswirkung auf die Gallenblase ist natürlich nicht zu vergleichen mit der Wirkung, die ein Kontraktionsmittel wie Takus^{R} oder eine Reizmahlzeit hervorrufen (Abb.8). In Prozenten ausgedrückt würde Takus^{R} in obigem Beispiel einen gesteigerten Gallefluß ins Duodenum von etwa 250% bewirken.

Bereits angesprochen wurde der beim Takus^{R} deutlich sichtbare Aktivitätsabfall der Gallenblasenkurve, der bei den getesteten gallenwirksamen Medikamenten nicht zu erkennen war, obwohl eine eindeutige Zunahme der Aktivität in der ROI Choledochus/Duodenum zu sehen war. Dies läßt sich folgendermaßen erklären: Zum einen sind, wie erwähnt, die Kontraktionen der Gallenblase bei unseren getesteten Substanzen nicht so groß wie beim Takus^{R}. Durch eine verstärkte Atemtätigkeit der Katze kann eine kleine Gallenblasenentleerung durchaus in dem durch die Thoraxexkursionen hervorgerufenen Auf und Ab der Gallenblase untergehen. Zum anderen werden in der Gallenblase sehr hohe Aktivitätsspiegel erreicht, die über den Maximalausschlag des Schreibers hinausgehen, der eine bestimmte Höhe als gleichbleibenden Aktivitätslevel erscheinen läßt, wobei die Aktivität in Wahrheit höher liegt. Eine kleine Entleerung der Gallenblase tritt somit gar nicht auf dem Papier in Erscheinung. Zum dritten muß die Aktivitätszunahme im Darm ja nicht von einer Kontraktion der Gallenblase herrühren, sondern sie kann auch durch spasmolytischen oder tonolytischen Effekt der Medikamente auf die ableitenden Gallenwege hervorgerufen werden (Bypass-Effekt).

7.4.2. Vergleich der Ergebnisse mit Literaturangaben

Der bei unseren Untersuchungen festgestellte cholekinetische Effekt war eindeutig. Die Wirkung des Curcumins lag im Schnitt und in allen Dosierungen immer etwas über derjenigen des Chelidonins. Diese beiden Substanzen wurden bisher noch nicht im Vergleich zueinander gemessen, so daß man keine Angaben in der Literatur vergleichen kann. Die Wirkungsunterschiede des Curcumins und des Chelidonins zueinander sind in dieser Arbeit jedoch so gering, daß man, vor allem im Hinblick auf die geringe Anzahl der Untersuchungen, sagen muß, daß diese stärkere durchschnittliche Wirkung des Curcumins wohl eher zufällig ist.

Entscheidend ist die Aussage, daß beide Medikamente für sich einen cholekinetischen Effekt von 10% bis 20% zusätzlichen Abfluß der Gallenflüssigkeit besitzen. Eine durchschnittliche Zunahme der Gallensekretion von 20% fand auch FRANQUELO (13) bei Curcumin. Er verwendete jedoch eine Duodenalsonde zur Messung und führte die erzielte Wirkung auf gesteigerte Cholerese zurück. Dies konnte später widerlegt werden von GRABE (15), der bei Ratten keine choleretische Wirkung des Curcumins fand. Ratten besitzen bekannterweise keine Gallenblase; somit kann der Effekt des Curcumins nur durch Kontraktionen der Gallenblase hervorgerufen werden. Dies wurde auch von ROBBERS (45) dargelegt, der jedoch durch die Kontraktionen der Gallenblase Steigerungen des Galleflusses von etwa 300% bis 400% fand. Für das Chelidonin konnten URBAN (49) und WALTER (50) an Ratten keine Steigerung des Galleflusses finden, was beweist, daß Chelidonin keine choleretische Wirkung besitzt. Auch RENTZ (39) fand an Ratten keine Zunahme des Galleflusses. er konnte jedoch an Meerschweinchen nach Chelidoningabe

eine 10- bis 20-prozentige Vermehrung der Gallenmenge mittels einer Choledochusfistel messen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den in dieser Arbeit erzielten Werten für das Chelidonin, gleichzeitig beweist es die cholekinetische Wirkung des Chelidonins.

Diesen an sich relativ geringen Steigerungswerten sind Zahlen entgegenzusetzen, die verschiedene Autoren bei der Kombination von gallenwirksamen Substanzen erhalten. So erzielt BAUMANN (3) bei oraler Verabreichung einer Suspension von Carduus marianus, Chelidonium majus und Curcuma xanthorrhiza* bei nüchternen Patienten mittels Duodenalsonde eine Volumenzunahme der Gallenflüssigkeit um durchschnittlich 282%. Er beobachtete jedoch gleichzeitig, daß bereits bei Trinkwassergabe bei nüchternen Patienten eine deutliche Steigerung des Galleflusses um annähernd dieselben Werte erfolgt. Dies dürfte auf die Folgen der oralen Verabreichung mit Dehnung der Darmwand und Cholezystokinin-Freisetzung zurückzuführen sein.

Auch MAIWALD (24) untersuchte Gemische von gallenwirkdamen Drogen und fand, daß sie bei günstig gewählter Extraktkomposition eine bei weitem verstärkte Wirkung haben.

KALK und NISSEN (17) untersuchten den Gesamtextrakt der Curcumawurzel, der das choleretisch wirksame ätherische Öl sowie den cholekinetisch wirksamen Farbstoff, das Curcumin, beinhaltet, und fanden für den Gesamtextrakt eine wesentlich stärkere Volumenzunahme der Gallenflüssigkeit als für die Einzelbestandteile.

---

*gallenwirksame Bestandteile des Aristochols^{R}, Steiner, Berlin

Insgesamt gesehen, haftet allen bisherigen Untersuchungen der Mangel an, daß, vor allem bei Duodenalsondierungen, nicht zwischen Cholekinese und Cholerese unterschieden werden kann, zumal, wenn Gemische verwendet werden, denen sowohl choleretische als auch cholekinetische Wirkung nachgesagt wird. Nach RITTER (41) führt dieser Umstand zu einer Trübung der Ergebnisse. Mit der in dieser Arbeit beschriebenen Methode läßt sich eindeutig ein cholekinetischer Effekt nachweisen, der auch in quantitativer Hinsicht durchaus mit Angaben in der Literatur übereinstimmt.

7.4.3. Einfluß der Dosis auf die Ergebnisse

Bisher unerwähnt blieb der Einfluß der Dosierung der gallenwirksamen Medikamente auf die Wirkung. Es konnte keine Wirkungssteigerung durch höhere Dosen gefunden werden. Im Gegenteil, es scheinen bei beiden geprüften Substanzen die Dosen 5 mg und 20 mg gegenüber den Dosierungen 10 mg und 40 mg die höchsten Galleflußsteigerungen zu bewirken. Auch ROBBERS (45) fand für das Curcumin in Hunden mit Choledochusfisteln keine Dosisabhängigkeit des Gallemehrflusses. In seiner höchsten Dosierung fand er ebenfalls eher eine Verminderung des Galleflusses. MAIWALD (23) zeigte, daß eine phytotherapeutische Wirkungskomposition, wobei er die Extraktkombination Cholagogum^{R*} verwendete, offenbar ein Wirkungsoptimum hat. Diese Annahme eines Wirkungsoptimums bei der Dosierung von gallenwirksamen Substanzen, läßt sich mit den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen bestätigen.

---

*Cholagogum Nattermann, Nattermann & Cie., Köln

7.4.4. Vergleich des Wirkungseintritts der untersuchten Cholekinetika

Auffällig unterschiedlich ist auch der Zeitpunkt des Eintritts der cholekinetischen Wirkung beider Substanzen. So setzt die Chelidoninwirkung praktisch mit der intravenösen Injektion des Medikaments ein, während die Curcuminwirkung erst nach einer Latenz von durchschnittlich 3,5 Minuten eintritt. ROBBERS (45) beschreibt bei seinen Untersuchungen des Curcumins an Hunden mit Choledochusfisteln ebenfalls einen Wirkungseintritt von 4 Minuten p.i. Das Chelidonin wurde bezüglich des Wirkungsbeginns noch nicht untersucht. Es läßt sich also mit unserer Methode sehr genau eine Angabe über den Zeitpunkt der frühesten Cholekinese machen.

7.4.5. Therapeutische Aspekte

Bereits angesprochen wurde die im Vergleich zu einem starken Cholekinetikum wir Takus^{R} doch recht milde Cholekinese, hervorgerufen durch die beiden geprüften Substanzen. Dies muß aber kein Nachteil sein: Aus therapeutischen Gründen ist eine komplette brüske Entleerung der Gallenblase häufig unerwünscht. Das Hauptanwendungsgebiet der Cholekinetika dürften die funktionellen Gallenwegsdyskinesien sein, wie z.B. die primäre Atonie der Gallenblase, die Hypertonie des Sphincter Oddi, oder die sogenannte irritable Gallenblase. Sehr oft jedoch verbergen sich dahinter unerkannte organische Störungen, deren Ausschluß in der Regel Schwierigkeiten bereitet (9). In diesen Fällen könnte eine Therapie mit starken Cholekinetika durch Auslösen möglicher Koliken eher schädlich sein, so daß milde Cholekinetika hier indiziert sein dürften.

Unabhängig davon stellen viele Autoren die Frage, ob eine medikamentöse Stimulierung des Galleflusses für bestimmte Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes von therapeutischem Nutzen ist. EULENBURG (10) hält eine solche Therapie nicht für sinnvoll und stützt sein Urteil auf die Feststellung einer zum Teil erheblich gesteigerten Basalsekretion und auf ein empfindlicheres Ansprechen auf physiologische Stimulantien der Patienten mit bestimmten chronischen Leber- und Gallenwegserkrankungen.

Auch BODE und STROHMEYER (9) schließen sich dieser Meinung an; sie beobachteten durch Nahrungszufuhr allein ähnliche Wirkungen.

Diesen Negativmeinungen sind die zum Teil jahrhundertealten positiven Erfahrungen mit galleflußfördernden Medikamenten entgegenzustellen. Ohne Zweifel eignen sie sich für die Langzeitbehandlung von Dyskinesien der Gallenwege und für neurovegetativ bedingte Funktionsstörungen im Bereich der Oberbauchorgane (24).

MAIWALD (25) testete Patienten über 4 Wochen mit dem Phytotherapeutikum Cholagogum^{R}, das neben anderen pflanzlichen Extrakten auch Chelidonin und Curcumin als wirksame Substanzen besitzt. Er fand subjektiv und klinisch eine deutliche Besserung der Beschwerden sowie objektiv einen vermehrten Gallenfluß.

Speziell für das Curcumin fanden FIEGEL (11) sowie KALK und NISSEN (17) in 70% der wegen Dyskinesien und nach Cholezystektomie behandelten Patienten eine deutliche Besserung der Beschwerden. Auch über das Chelidonin wird als positives Therapeutikum bei Cholezysto- und Hepatopathien berichtet (33).

Andere gallenwirksame Substanzen wurden, teilweise in Feldstudien (32), an Patienten getestet und ihre Wirksamkeit im Hinblick auf die Besserung von Beschwerden bewiesen (44,51).

Die therapeutische Nutzung von gallenwirksamen Medikamenten empfiehlt sich somit zweifellos bei bestimmten Indikationen. Wenn nun BITTER (42) eine cholekinetische Komponente in diesen Medikamenten empfiehlt und HAFTER (16) sogar meint, daß die beste Cholerese durch Cholekinetika zu erzielen ist, da durch Entleerung der Gallenblase über den enterohepatischen Kreislauf der Gallensalze die Cholerese wieder in Gang kommt, dann scheint die Kenntnis der cholekinetischen Wirkung von Medikamenten von Bedeutung zu sein.

Die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie vermag die Wirkung eines Cholekinetikums qualitativ eindeutig nachzuweisen. Der Nachweis gelingt durch ein gängiges Untersuchungsverfahren, ohne großen Aufwand und nicht invasiv. Durch eine spezielle Auswertetechnik ist es möglich, die cholekinetische Wirkung auch semiquantitativ nachzuweisen.

8. Zusammenfassung

6 Katzen erhielten nüchtern in Allgemeinnarkose mit Ketanest und Rompun in 51 Versuchen jeweils eine i.v. Injektion von 300 µCi Tc-99m-DAIDA. Die Verteilung des gallegängigen Radiopharmazeutikums wurde in Bauchlage von dorsal mit einer Gammakamera mit "pin-hole" Kollimator über eine Stunde registriert. Nach 20 Minuten wurde ein Cholekinetikum intravenös injiziert. Die digitalisierten Impulse wurden auf Magnetband in Teilbildern von 12 Sekunden Dauer gespeichert. Nach Abschluß der Untersuchung wurden mittels "region of interest"-Technik Zeitaktivitätskurven von Gallenblase sowie der anatomisch darunter liegenden Region, die Ductus choledochus, Intestinum und Nieren beinhaltet, an einem prozeßrechnergesteuerten Auswertesystem erstellt.

Es interessierte die Reaktion der Gallenblase und der ableitenden Gallenwege auf die Injektion der Cholekinetika. Konnte ein Nachweis vermehrter Aktivität in der ROI Choledochus/Darm/Nieren nach Injektion eines Cholekinetikums erfolgen?

Dazu wurden die zu prüfenden Cholekinetika Curcumin und Chelidonin abwechselnd und in steigender Dosierung den nüchternen Katzen injiziert.

Der qualitative Nachweis einer cholekinetischen Wirkung gelang durch Aktivitätszunahme der ROI Choledochus/Darm/Nieren zeitlich korrelierbar mit der Injektion eines Cholekinetikums. Der semiquantitative Nachweis erfolgte durch Berechnung der Fläche, die die tatsächliche Zeitaktivitätskurve Choledochus/Darm/Niere mit der fiktiven e-funktional verlaufenden Kurve des Verfalls der Radioaktivität einschloß. Diese Flächen wurden normiert und untereinander verglichen,

so daß eine Aussage über die Stärke der cholekinetischen Wirkung gemacht werden konnte.

Die Flächen wurden prozentual zu der Fläche gesetzt, die die fiktive e-Funktion mit der Abszisse bildete. Somit konnte die prozentuale Steigerung des Galleflusses, die durch Cholekinese erfolgt war, angegeben werden.

Es gelang in allen Fällen eine deutliche Darstellung der Gallenblase. In knapp 30% der Untersuchungen kam es zu einer Spontanentleerung der Gallenblase, wobei in 22% der Fälle zwei gleiche Katzen betroffen waren. Diese Spontanentleerungen wurden nicht gewertet. In allen normal durchgeführten Fällen gelang der qualitative Nachweis der cholekinetischen Wirkung. Die Steigerung des Galleflusses betrug zwischen 8% und 36,5%, im Durchschnitt aller Dosierungen 15,3%.

Es gibt keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkungsstärke der beiden geprüften Substanzen. Die Wirkungsstärke war unabhängig von der Dosierung. Es scheint ein Dosierungsoptimum mit maximaler Wirkung zu bestehen. Der Eintritt der Wirkung erfolgt beim Chelidonin unmittelbar nach Injektion, beim Curcumin mit einer Latenz von im Durchschnitt 3,5 Min.

Die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie ist geeignet zur qualitativen Messung der Cholekinese. Mit der speziellen Auswertemethode kann die Steigerung des Galleflusses semiquantitativ gemessen werden.

Die geprüften Substanzen Curcumin und Chelidonin erwiesen sich als milde, die Gallenblase nicht stark kontrahierende Cholekinetika. Ihr Einsatz, vor allem in Kombinationspräparaten, bei Entleerungsstörungen der Gallenblase und bei funktionellen Dyskinesien der ableitenden Gallenwege scheint gerechtfertigt.

9. Literaturverzeichnis:

1. Baker,R.J. and Marion,M.A.:
Biliary scanning with Tc-99m Pyridoxylidene-glutamate. The effect of food in normal subjects: Concise Communication.
Nucl.Med. 18, 793-795 (1977)

2. Bartelheimer,H.:
Qualitative fraktionierte Pankreas- und Gallensaft-untersuchungen durch Anwendung einer dreiläufigen Doppelballonsonde.
Dtsch.med.Wschr.Jhg. 78, Nr.27/28 (1953) 993-995

3. Baumann,J.Chr., Heintze,K., Muth,H.W.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen der Gallen-, Pankreas- und Magensaftsekretion unter den phyto-cholagogen Wirkstoffen einer Carduus marianus-Chelidonin-Curcuma Suspension.
Arzneim.Forsch. Jhg.21 Nr.1 (1971) 98-101

4. Berchtold,P., Paumgartner,G., Preisig,R.:
Die Wirkung von Clanobutin auf die Gallensekretion bei Ratte und Hund.
Arzneim.Forsch. 30 (11) 1878-1884 (1981)

5. Bergmann,K.von, Schwarz,H.P., Paumgartner,G.:
Effect of Phenobarbital, Spironolactone and Pregnenolone-16a-Carbonitrile on bile formation in the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 287 (1975) 33-45

6. Biersack,H.J., Breuel,H.P. et al.:
Morphologische und funktionelle Beurteilungs-kriterien der hepatobiliären Funktionsszinti-graphie mit 99m Tc Diäthyl-IDA bei Parenchymikterus.
Nucl.Med. 18 (4) 204-208 (1979)

7. Biersack,H.J., Breuel,H.P. et al.:
Beurteilungskriterien der hepatobiliären Funktions-szintigraphie mit 99m Tc markiertem Diäthyl-IDA-Befunde bei Lebergesunden.
Fortschr.Röntgenstr. 130, 6 (1979) 689-693

8. Biersack,H.J., Thelen,M.:
Funktionsszintigraphie der Leber und der Gallen-wege mit 99m Tc Diäthyl-IDA.
Fortschr.Röntgenstr. 127, 5 (1977) 422-427

9. Bode,J.Chr., Strohmeyer,G.:
Cholerese und Choleretika bei Erkrankung der Leber und der Gallenwege.
Leber, Magen, Darm 4 Nr.2 (1974) 65-71

10. Eulenburg,F., Bode, J.Chr.:
Einfluß einiger Choleretika auf Volumen und Inhaltsstoffe der Galle beim Menschen.
Zeitschr.f.Gastroenterol. 14 (1976) 354-364

11. Fiegel,G.:
Über die Beeinflussung der erkrankten Leber und Gallenwege durch Temoebilin.
Med.Klinik 49, Nr.28 (1954) 1117-1118

12. Fischer,E., Barth,A.:
Choleric potencies of some bile acids and their effect on biliary excretion of eosin in the rat.
Acta Biol.Med.Ger. 39 (6) 711-715 (1980)

13. Franquelo,E.:
Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile der Curcuma (Temoelavac).
Münch-Med.Wschr. 14 (1933) 524-526

14. Götz,H.G.:
Cholagoga.
Pharmaz.Praxis 3 (1971) 133-143, und
Beilage Nr. 9 zur Zeitschr. "Die Pharmazie"
9 (1971) 193-204

15. Grabe,F.:
Über die galletreibende Wirkung von Curcuma domestica.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 176 (1934) 673-682

16. Hafter,E.:
Gastroenterologie. Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege.
Thieme-Verlag Stuttgart, 6.Auflage 441-471 (1978)

17. Kalk,H., Nissen,K.:
Untersuchungen über die wirksamen Stoffe der Curcuma (Temoelavac) und ihren Einfluß auf die Funktion der Leber und Gallenwege.
Dtsch.med.Wschr. Okt. 1932, 1718-1721

18. Kalk,H., Nissen,K.:
Untersuchungen über die Wirkung der Curcuma auf die Funktion der Leber und Gallenwege.
Dtsch.med.Wschr. Sept. 1931, 1613-1615

19. Klingensmith,W.C. et al.:
Work in progress: Clinical evaluation of Tc-99m-Trimethylbromo-IDA and Tc-99m-Diisopropyl-IDA for hepatobiliary imaging.
Radiol. 146 (1), 181-184 (1983)

20. Kohlstaedt,E.:
Choleretika, Cholekinetika und Cholagoga.
Die Pharmazie 12, 2.Jhg. (1947) 529-536

21. Koutoulidis,C. et al.:
Absorbed dose estimation of some 99m-Tc hepatobiliary agents.
Eur.J.Nucl.Med. 4 (6) 441-444 (1979)

22. Kreitmair,H.:
Chelidonium majus L. - Das Schöllkraut
Die Pharmazie 5 (1950) 85-88

23. Maiwald,L.:
Cholagogum - Beispiel einer phytotherapeutischen Wirkungskomposition.
ZFA (Stuttgart) 59 (12) 718-725 (1983)

24. Maiwald,L.:
Pflanzliche Cholagoga.
ZFA (Stuttgart) 59 (24) 1304-1308 (1983)

25. Maiwald,L., Hengstmann,D.:
Objektivierung einer gebesserten Cholerese.
Therapiewoche Heft 36 (1969) 1661-1664

26. Mayer,B.:
Experimentelle Untersuchungen zur nichtinvasiven Messung des duodenogastralen Refluxes vor und nach Pyloroplastik.
Dissertation LMU München 1983

27. Meyer-Burg,J.:
Die kranke Gallenblase.
Urban & Schwarzenberg, München 1974

28. Mollowitz,G.:
Beobachtungen der Gallensekretion des Menschen.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 291, 359-398 (1959)

29. Nicholson,R.W. et al.:
HIDA scanning in gall-bladder disease.
Brit.J.of Radiol. 53 (878-883) 1980

30. Nissen,K.:
25 Jahre Erfahrung mit Curcuma in der Leber- und Gallenwegstherapie.
Med.Klinik (52) Nr.3 (1957) 3-5

31. O'Brien,J. et al.:
A physiological model to study gall bladder function in primates.
Gatroenterol. 67, 119-125 (1974)

32. Palme,G. et al.:
Die Prüfung eines Gallenwegstherapeutikums.
ZFA (Stuttgart) 56 (2) 119-125 (1980)

33. Peikert,S.:
Beitrag zur Therapie der Cholezysto- und Hepatopathien.
Das deutsche Gesundheitswesen, Zeitschr. f.Medizin 6 (1949) 252-253

34. Ravindranath,V. et al.:
Absorption and tissue distribution of curcumin in rats.
Toxicol. 16 (1980) 259-265

35. Redinger,R.N., Small,D.M.:
The effect of Phenobarbital upon bile salt synthesis and pool size, biliary lipid secretion and bile composition.
J.of Clinical Investigation 52 (1973) 161-171

36. Reichelt,H.G.:
Nuklearmedizinische Leber- und Gallenwegsdiagnostik mit dem hepatotrophen cholophilen Radiopharmakon 99m-Tc DAIDA.
Nuc.Compact 9 (1978) 86

37. Reichelt,H.G.:
Die hepatobiliäre Sequenz-Szintigraphie. Entwicklung, Methodik und Empfehlungen für die klinische Anwendung.
Fortschr.Röntgenstr. 127, 5 (1977) 427-433

38. Reichelt H.G. et al.:
Hepato-biliäre Sequenzszintigraphie in prä- und postoperativer Oberbauchdiagnostik.
Chirurg 48 (1977) 583-587

39. Rentz,E.:
Zum Wirkungsmechanismus einiger bei Leber- und Gallenleiden angewandter pflanzlicher Mittel.
Archiv f.e xperimentelle Path.u.Pharmakol.
Bd. 205 (1947) 333-339

40. Rettenmaier,G., Seitz,K.H.:
Ultraschalluntersuchung bei Ikterus.
Dtsch.med.Wschr. (13) 102 (1977) 1559-1560

41. Ritter,U.:
Grenzen und Möglichkeiten der klinischen Testung der Choleretika.
Ärztl.Wschr.Jhg. 14 (Heft 15) 288-291 (1959)

42. Ritter,U.:
Klinische Objektivierung choleretischer Effekte.
Dtsch.med.Journal 12 (1959) 396-399

43. Ritter,U.:
Pharmakologische Beeinflussung der extrahepatischen Gallenwege.
Med.Klin. 74 (1979) 1047-1052 (Nr.27)

44. Ritter,U., Kyrein,H.J.:
Klinische Prüfung von Febuprol, einer neuen Substanz mit choleretischer Wirkung.
Arzneim.Forsch. 33 (1) Nr.6 (1983) 891-897

45. Robbers,H.:
Über den Wirkungsmechanismus der einzelnen Curcuma-bestandteile auf die Gallensekretion.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 181 (1936) 328-334

46. Rosen,P.R. et al.:
99m Tc-PIPIDA Choleszintigraphy in the diagnosis of gall bladder disease.
Am.Journal of the med.Sciences 284 (3) 23-31 (1983)

47. Siegenthaler:
Klinische Pathophysiologie.
4.Aufl. 1970, Thieme Verlag Stuttgart
daraus: Gallenwege und exokrines Pankreas,
von Forell,M.M. und Stahlheber,H.

48. SOLCO-NUCLEAR
99m-Tc Solcoscint Hepatobida -
hepatobiliäre Funktionsszintigraphie.
Monographie 1980

49. Urban,G.:
Untersuchungen über die Wirkung des Schöllkrauts
auf die Abscheidung der Galle.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 195 (1940) 43-51

50. Walter,G.:
Cholekinese - Choledynamik: Sonderdruck.
Ärztliche Praxis 28. Jhg. Nr.81, 3004-3006 (1976)

51. Walter,P. Seidel,W.:
Untersuchungen über die Wirkung von 4-Methyl-
Umbelliferon (Hymecromon) bei Patienten nach
operativer Revision der Gallenwege.
Chirurg 50 (7) 436-440 (1979)

52. Weissmann,S. et al.:
Role of 99m-Tc Choleszintigraphy in
evaluating biliary tract disorders.
Semin.Nucl.Med. 13 (3) 199-222 (1983)

53. Wheeler,H.O., King,K.K.:
Biliary excretion of Lecithin and Cholesterol
in the dog.
Journ.of Clin.Invest. 51 (1972) 1337-1350

54. Wistow,B.W., Subramanian,G. et al.:
An evaluation of 99m-Tc-labelled
hepatobiliary agents.
J. of Nucl.Med. 18 (5) 455-461 (1976)

55. Wolf,Chr. et al.:
Untersuchung der choleretischen Wirkung
von Febuprol an gesunden Versuchspersonen.
Münch.med.Wschr. 118 (1976) Nr.40, 1285-1288

56. Pelot,D. et al.:
PIPIDA excretory scintigraphy in the diagnosis
of hepatobiliary disorders.
Am.J.Gastroenterol. 75 (1) 22-26 (1981)

10. Lebenslauf

Tomas B e y e r

Geboren:	8.11.1956 in 8201 Raubling
Konfession:	röm.kath.
Familienstand:	ledig
Eltern:	Horst Beyer, Industriekaufmann, Irmengard Beyer, geb. Huber
Schulen:	1963-1967 Volksschule Raubling 1967-1976 Ignaz-Günther-Gymnasium, Rosenheim
Studium:	November 1976 bis Oktober 1982 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München Praktisches Jahr: 1. Tertial Kinderheilkunde Krankenhaus Rosenheim 2. Tertial Innere Medizin III. Med.Klinik Klinikum Großhadern 3. Tertial Chirurgie Krankenhaus Rosenhei 29.10.1982 Approbation als Arzt
Berufstätigkeit:	November 1982 bis Januar 1983: Gastarzttätigkeit bei Dr. Hamberger, Rosenheim 1.2.1983 bis 30.4.1984: Truppenarzt im Rahmen des Grundwehrdienstes beim Gebirgspanzerbataillon 8 in Pocking seit 1.7.1984: Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Miesbach auf dem Gebiet der Inneren Medizin

Folgenden Personen schulde ich Dank:

Herrn Prof.Dr.med.L.Schweiberer, Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, für die Annahme meiner Arbeit.

Herrn Prof.Dr.med.W.Brückner für die Überlassung des Themas, seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Herrn Prof.Dr.med.J.Lissner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München, für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas an seinem Haus.

Herrn Oberarzt Priv.Doz.Dr.B.Leisner, der mir stets hilfreich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Allen med.-techn. Assistentinnen der Nuklearmedizin (Innenstadt) für ihre freundliche Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. Kantlehner für seine freundliche Beratung bezüglich der technischen und physikalischen Probleme.